

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
23. Jahrgang · Heft 9
September 2005

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Kurt Kochsiek,
Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Jürgen Schölmerich,
Regensburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger,
Freiburg

Gründungs-Herausgeber

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerhard Thews †

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Dipl.-Journ. Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.arzneimitteltherapie.de>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Stefan Burdach, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Kriegelstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Markus M. Lerch, Greifswald
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
Prof. Dr. med. Martin Reincke, München
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Editorial

Peter Stiefelhagen, Hachenburg

**Prävention allergischer Erkrankungen: Schmutz- statt
Schutzimpfungen?** 279

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Thomas Messer, Augsburg, Martin Kungel, Marcel Ebrecht,
Terez Göröcs, Sieglinde Modell, München, und Max Schmauß, Augsburg
Aripiprazol – Prototyp eines Dopamin-Partialagonisten 280
Wirksamkeit und Verträglichkeit

Günter Krämer, Dieter Dennig, Dieter Schmidt, Bettina Schmitz, Hermann
Stefan, Bernhard J. Steinhoff, Ulrich Stephani und Stefan Stodieck
(Ad-hoc-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie)
Generika in der Epilepsietherapie 286
Was ist zu beachten?

Übersicht

Die Expertenkommission der Infektlige
**Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie
bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs
bei Erwachsenen** 290
Teil 3. Behandlung von HNO-Infektionen

Consensus

Asymptomatische Bakteriurie 296
Zielgruppen für Screening und Therapie

Referiert & kommentiert

Klinische Studien 300
Myokardinfarkt: Glucose-Insulin-Kalium-Infusion zeigt keinen Nutzen
Automatischer implantierbarer Defibrillator: Amiodaron plus Betablocker zur Reduktion
von Elektroschocks
Reaktive Arthritiden: Antibiotika-Therapie ohne Einfluss auf klinischen Verlauf
ASCOT-BPLA-Studie: Amlodipin plus Perindopril besser als Atenolol plus Diuretikum

Aus Forschung & Entwicklung 303
HIV-Therapie: Neue Therapiestrategie: Blockade des CCR5-Rezeptors

Therapiehinweise 304
HIV-Therapie: Fixkombination vereinfacht die Therapie
Hormonrefraktäres Prostatakarzinom: Optimierung der Therapie mit Docetaxel?
Seuchen- und Gefahrenabwehr: Europäisches Zentrum für die Prävention und
Bekämpfung von Seuchen
Psoriasis: Viel versprechende Therapie mit Etanercept?

Impressum 308

Prävention allergischer Erkrankungen: Schmutz- statt Schutzimpfungen?

Jeder vierte Teenager in Deutschland leidet an einer Allergie, vor allem an Heuschnupfen, so Prof. Dr. Ulrich Wahn von der Charité in Berlin, Präsident der Europäischen Akademie für Allergologie und Klinische Immunologie, die den diesjährigen Weltkongress in München (26. bis 30. Juni 2005) ausrichtete. Der Heuschnupfen geht häufig mit einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einher. Der wichtigste Gesichtspunkt ist allerdings der mögliche Etagenwechsel, da jedes dritte Kind mit Heuschnupfen ein allergisches Asthma bronchiale entwickelt. Zurzeit leiden etwa 8 % der deutschen Schulkinder an einem meist allergischen Asthma bronchiale, und diese Kinder hatten vorher fast ausnahmslos Heuschnupfen.

Der „atopische Marsch“ beginnt in der Mehrzahl der Fälle bereits in frühester Kindheit, und zwar mit Hauterscheinungen im Sinne einer Neurodermitis. Diese ist einer der drei wichtigsten Risikofaktoren für die spätere Entwicklung eines Asthma bronchiale, neben allergischen Erkrankungen der Eltern und einem positiven Allergietest. Kommen alle drei Risikofaktoren zusammen, so liegt die Wahrscheinlichkeit für die Manifestation eines Asthma bronchiale bei 80 bis 100 %. Angesichts dieser epidemiologischen Daten wird die Allergie- und Asthmaprävention zu einem zentralen Anliegen der Medizin. Zu den allgemein akzeptierten Grundregeln gehört die Allergenkarrenz. Ob die zunehmende Umweltbelastung bei der Pathogenese allergischer Erkrankungen eine Rolle spielt, wird kontrovers beurteilt. Die Vorstellung, dass das Abwehrsystem des menschlichen Körpers überfordert sei und deshalb überschießend reagiere, entspricht zwar dem aktuellen allergologischen Zeitgeist, wissenschaftliche Belege für diese Hypothese gibt es bisher aber nicht. Im Gegenteil, epidemiologische Erhebungen in Deutschland haben überraschenderweise ergeben, dass in Gebieten der neuen Bundesländer mit besonders starker Umweltverschmutzung eine relativ niedrige Inzidenz allergischer Erkrankungen bestand. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Allergieneigung in Industrieländern mit den Infektionsraten korreliert, das heißt, je häufiger Kinder an Infektionen leiden, umso geringer ist das Allergierisiko. Deshalb entwickeln Kinder, die früh den Kindergarten besuchen oder mehrere Geschwister ha-

ben, seltener allergische Erkrankungen, da sie häufiger Infekte haben.

Diese Beobachtungen könnten zu einem Paradigmenwechsel bezüglich der pathogenetischen Erklärung allergischer Erkrankungen führen. Die Hygiene-Hypothese geht nämlich davon aus, dass es für den menschlichen Körper keinesfalls segensreich ist, wenn die heutigen Lebensbedingungen und die moderne Medizin alle Umwelteinflüsse, die unser Abwehrsystem aktivieren können, also auch Infektionen, ausschalten. Laienhaft könnte man sagen, dass durch eine übertriebene Reinlichkeit das Immunsystem verkümmert, ja sogar zu einem Immunkrüppel verkommt, mit der Folge einer erhöhten allergischen Krankheitsanfälligkeit. Für diese These spricht die Beobachtung, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen, seltener Heuschnupfen und andere allergische Erkrankungen entwickeln im Vergleich zu Kindern in städtischen Gebieten.

Plakativ könnte man also sagen: Schmutz ist gesund und Schmutzimpfungen sind wichtiger als Schutzimpfungen! Für die Medizin gilt es, jene Erreger oder deren Bestandteile zu identifizieren, die eine präventive antiallergische Wirkung entfalten könnten. Ein heißer Kandidat ist das Endotoxin aus der Zellwand gramnegativer Bakterien, zumal diese Bakterien vermehrt in Betten bayerischer Bauernhöfe gefunden wurden. Aber auch das Tuberkuloseantigen BCG wird als potenzieller Schutzfaktor diskutiert. Ein weiterer interessanter Mikroorganismus im Zusammenhang mit der Asthmaprävention ist der Spulwurm *Ascaris*. IgE-Antikörper gegen diesen Wurm konnten bei Kindern in den neuen Bundesländern sehr viel häufiger nachgewiesen werden als in den alten Bundesländern. Mit Endotoxin wurde bereits eine klinische Studie initiiert. Insgesamt 500 Kinder mit einem hohen Risiko für eine allergische Erkrankung erhalten in den ersten Monaten nach der Geburt Endotoxin-haltige Tropfen zur Allergieprophylaxe. Mit ersten Ergebnissen wird in einigen Jahren gerechnet. Aber schon jetzt sollte man allen Eltern empfehlen, bei ihren Kindern ein gewisses Maß an Schmutzkontakt zuzulassen; denn vieles spricht dafür, dass der weit verbreitete Sauberkeitswahn das Allergierisiko eher erhöht als erniedrigt.

Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg

Aripiprazol – Prototyp eines Dopamin-Partialagonisten

Wirksamkeit und Verträglichkeit

Thomas Messer, Augsburg, Martin Kungel, Marcel Ebrecht, Terez Göröcs, Sieglinde Modell, München, und Max Schmauß, Augsburg

Aripiprazol (Abilify®) ist ein Antipsychotikum mit einem neuen Wirkungsmechanismus zur Behandlung der Schizophrenie. An Dopamin-D₂- und Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren wirkt das Chino-londerivat Aripiprazol partialagonistisch, an den 5-HT_{2A}-Rezeptoren antagonistisch. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol in der Akut- und Langzeittherapie der Schizophrenie wurden in mehreren randomisierten Doppelblindstudien belegt. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die schizophrene Negativsymptomatik ebenso wie depressive Symptome im Rahmen schizophrener Psychosen positiv beeinflusst werden. Extrapyramidal-motorische Störungen werden etwas häufiger als in der Plazebo-Gruppe und deutlich seltener als bei Haloperidol-Therapie beobachtet. Schließlich treten auch solche Nebenwirkungen, die mit den bisher verfügbaren atypischen Neuroleptika beobachtet wurden, vergleichsweise seltener auf.

Arzneimitteltherapie 2005;23:280–5.

Die Lebenszeitprävalenz schizophrener Psychosen liegt zwischen 0,5 und 1 %, die jährliche Inzidenz bei 0,05 % [1] und die jährlichen Gesamtkosten für die Behandlung schwanken je nach Maßnahme zwischen etwa 16 000 und 65 000 Euro pro Patient [2]. Damit stellt die Schizophrenie nach wie vor eine besondere Herausforderung für jedes Gesundheitssystem dar.

Obgleich die ätiopathogenetischen Erklärungsmodelle der Schizophrenie in den letzten Jahren komplexer wurden, konzentriert sich das Forschungsinteresse weiterhin auf eine dopaminerge Hyperaktivität in der mesolimbischen Hirnregion. Daher stellt die Blockade mesolimbischer Dopamin-(D₂-)Rezeptoren auch heute noch das entscheidende Prinzip antipsychotischer Wirkung dar [3]. Da aber konventionelle Neuroleptika auch nigrostriatale und tubero-infundibuläre D₂-Rezeptoren besetzen, kann dies zu unerwünschten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, neurokognitiven Beeinträchtigungen oder einer hormonellen Dysregulation (Prolactin-Spiegelerhöhung) führen. Atypische Antipsychotika haben im Vergleich zu konventionellen Neuroleptika vermutlich wegen der präferentiellen

Beeinflussung mesolimbischer und mesokortikaler Hirnareale substanz- und dosisabhängig ein niedrigeres Risiko, Früh- oder Spätdyskinesien auszulösen. Untersuchungen ergaben auch, dass die Wirksamkeit atypischer Antipsychotika, beispielsweise in der Rückfallverhütung oder der Verhinderung einer Rehospitalisierung, größer ist als die älterer Neuroleptika [4–6]. Einige Substanzen zeigen darüber hinaus eine bessere Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik [7], verbessern die Compliance [8] und wirken sich positiv auf die Lebensqualität aus [9, 10].

Die bisherigen Erfahrungen mit den einzelnen Substanzen zeigen jedoch, dass auch die Atypika zu einer Reihe individuell sehr unterschiedlicher unerwünschter Nebenwirkungen, beispielsweise verminderter Glucosetoleranz, Gewichtszunahme, QT_c-Verlängerung oder Störungen der sexuellen Appetenz und/oder Funktionen führen können [11–16]. Daher besteht auch weiterhin ein Bedarf an der Entwicklung neuartiger Antipsychotika.

Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Aripiprazol wurde in einer der letzten Ausgaben der Arzneimitteltherapie ausführlich beschrieben [17].

Klinisch relevant ist die mittlere Halbwertszeit von etwa 75 Stunden, wodurch nach ungefähr zwei Wochen ein Steady State erreicht wird. Aripiprazol wird von den Cytochrom-P450-Enzymen CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Folglich können CYP3A4-Induktoren, beispielsweise Carbamazepin, zu einer signifikanten Erniedrigung des Aripiprazol-Plasmaspiegels führen. Im Gegensatz dazu können Inhibitoren von CYP3A4, beispielsweise Ketoconazol, oder CYP2D6-Inhibitoren, beispielsweise Fluoxetin oder Paroxetin, einen Anstieg des Aripiprazol-Plasmaspiegels verursachen.

Klinische Wirksamkeit in Akutstudien

In einer vierwöchigen, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie erhielten 307 Patienten mit einer

Dr. med. Thomas Messer, Prof. Dr. med. Max Schmauß, Bezirkskrankenhaus Augsburg, Dr.-Mack-Straße 1, 86156 Augsburg, E-Mail: t.messer@bkh.augsburg.de

Dr. Martin Kungel, Dr. Marcel Ebrecht, Terez Göröcs, Dr. Sieglinde Modell, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Sapporobogen 6–8, 80637 München

akut aufgetretenen psychotischen Symptomatik täglich entweder 2, 10 oder 30 mg Aripiprazol oder 10 mg Haloperidol. Während sich für die mit 2 oder 10 mg/Tag behandelten Patienten nur in den BPRS-Werten („Brief Psychiatric Rating Scale“, siehe Glossar) und im PANSS-Gesamtwert („Positive and Negative Syndrome Scale“) signifikante Verbesserungen ergaben, zeigten sich in der Gruppe mit 30 mg/Tag Aripiprazol signifikante Verbesserungen sowohl in den Werten der CGI („Clinical Global Impression“) und BPRS als auch in den PANSS-Gesamt-, -Positivsubskala- und -Negativsubskalawerten [18]. In einer weiteren vierwöchigen Placebo-kontrollierten Dosisfindungsstudie wurden 410 schizophrene Patienten mit täglich 2, 10 oder 30 mg Aripiprazol oder Placebo behandelt. Gemessen am PANSS-Gesamtwert sowie den Werten der BPRS und CGI erwies sich die Behandlung mit Aripiprazol gegenüber der Gabe von Placebo als überlegen [19].

Die Wirksamkeit von Aripiprazol in der Behandlung der schizophrenen Positiv- und Negativsymptomatik sowie in der Behandlung schizoaffektiver Psychosen wurde in zwei vierwöchigen kontrollierten Doppelblindstudien versus Haloperidol und versus Risperidon nachgewiesen. In der Studie von Kane et al. [20] erhielten

- je 102 Patienten täglich 15 oder 30 mg Aripiprazol,
- 104 Patienten 10 mg Haloperidol/Tag und
- 106 Patienten Placebo.

In beiden Aripiprazol-Gruppen war eine signifikante Abnahme des PANSS-Gesamtwerts und des PANSS-Positivsubskalawerts sowie der CGI- und BPRS-Werte zu verzeichnen (LOCF, „last observation carried forward“; $p > 0,002$). Darüber hinaus verbesserten Haloperidol und Aripiprazol 15 mg/Tag, nicht jedoch Aripiprazol 30 mg/Tag, signifikant die PANSS-Negativsubskalawerte im Vergleich zu Placebo.

Die Ansprechquote – definiert über eine Verbesserung des psychopathologischen Status (CGI „viel besser“ oder „sehr viel besser“ oder PANSS-Gesamtwert-Reduktion $> 30\%$) – lag bei

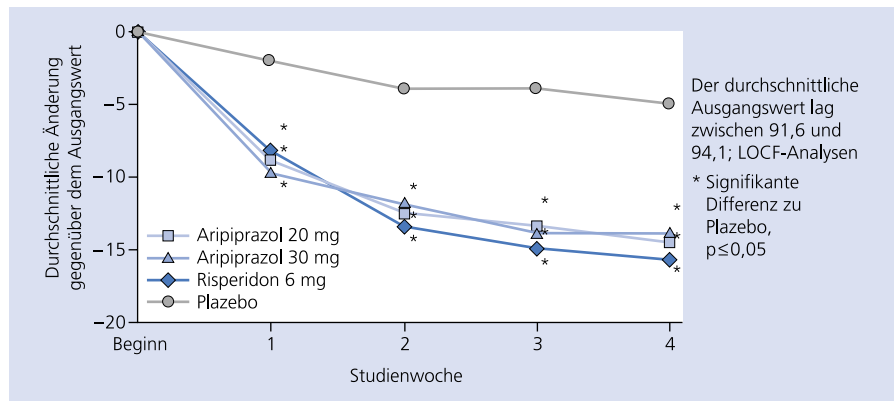


Abb. 1. Änderung der PANSS-Gesamtwerte [21]

den mit Aripiprazol behandelten Patienten deutlich höher.

In der vierwöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Vergleichsstudie mit Risperidon [21] wurden

- je 101 Patienten mit 20 oder 30 mg Aripiprazol/Tag,
- 99 Patienten mit 6 mg/Tag Risperidon und
- 103 Patienten mit Placebo behandelt.

242 Patienten (60%) beendeten die Studie; 44 Patienten (11%) unterbrachen sie wegen unerwünschter Ereignisse, 42 (10%) wegen ungenügender Wirksamkeit. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich sowohl für die mit 20 mg als auch für die mit 30 mg Aripiprazol behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung des PANSS-Gesamtwerts. Wie erwartet, ergab sich auch eine signifikante Überlegenheit von Risperidon 6 mg gegenüber Placebo, jedoch ergab sich kein Wirkungsunterschied zwischen den beiden Antipsychotika (Abb. 1).

In einer achtwöchigen offenen Switch-Studie wurden 311 Patienten mit einer chronischen, jedoch stabilen Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung von Haloperidol (bis 15 mg/Tag), Olanzapin (10–15 mg/Tag), Risperidon (4–6 mg/Tag) oder anderen Antipsychotika entweder

- ad hoc auf 30 mg Aripiprazol (n = 104) umgestellt oder
- in einem Cross-over-Design über zwei Wochen bei gleichzeitigem Ausschleichen der antipsychotischen Vormedikation auf 10 bis 30 mg Aripiprazol (n = 104) eingestellt.

Bei den restlichen 103 Patienten wurde die Vormedikation ausschleichend abgesetzt und Aripiprazol über zwei Wochen bis auf 30 mg auftitriert. Gemessen am PANSS-Gesamtwert ergab sich für Aripiprazol eine signifikante Verbesserung [22].

Lieberman et al. publizierten die Auswertung einer Metaanalyse von vier vier- bis sechswöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien, an denen insgesamt 1545 Patienten teilgenommen hatten. Es konnte gezeigt werden, dass Aripiprazol sowohl im PANSS-Gesamtwert als auch im PANSS-Positivsubskalawert in allen Dosierungen über 15 mg/Tag signifikant besser wirksam war als Placebo. Im PANSS-Negativsubskalawert war Aripiprazol mit Ausnahme der 30-mg-Dosierung in zwei Studien signifikant wirksamer als Placebo [23].

Klinische Wirksamkeit in Langzeitstudien

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 26 Wochen wurden 310 chronisch schizophrene Patienten in Remission bis zum Rezidiv (CGI > 5 oder Verschlechterung des PANSS-Gesamtwerts $> 20\%$) beobachtet. In einer Dosierung von 15 mg/Tag verdoppelte die Behandlung mit Aripiprazol das Zeitintervall bis zu einem Rückfall ($p < 0,001$). Die Behandlung mit Aripiprazol ergab für den PANSS-Gesamtwert, den PANSS-Positivsubskalawert sowie den BPRS-Wert eine signifikant bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo, was eine

Glossar

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale):

Beurteilung psychopathologischer Symptomatik bei psychiatrischen Patienten; in klinischen Studien Standardinstrument zur Untersuchung der Wirksamkeit von Neuroleptika

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale): Erfassung psychopathologischer Symptomatik bei Patienten mit Schizophrenie/anderen psychotischen Störungen; Schwerpunkt:

Differenzierung von Positiv- und Negativsymptomen; in klinischen Studien Instrument zur Beurteilung des Therapieerfolgs antipsychotischer Behandlung

CGI (Clinical Global Impression):

Globalbeurteilung des Erfolgs psychopharmakologischer (anxiolytischer, antidepressiver, antipsychotischer und antidementiver) Behandlung; Beurteilung der Schwere der Erkrankung (CGI-S) und der Zustandsänderung über die Zeit (CGI-I) sowie der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung

LOCF (Last observation carried forward):

Verwendung des letzten vorliegenden Werts/Ergebnisses in einer Untersuchung für die statistische Analyse der Daten

MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Scale): Einschätzung einer Depression; in klinischen Studien zur Bewertung antidepressiver Behandlung

WCST (Wisconsin Card Sorting Test):

Erfassung kognitiver Flexibilität und Konzeptbildung

CVLT (California Verbal Learning Test):

Erfassung verbaler episodischer Gedächtnisleistungen

SAS (Simpson Angus Scale): Erfassung neuroleptisch induzierter Parkinson-Erkrankung

AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale): Erfassung extrapyramidaler Bewegungsstörungen bei mit Neuroleptika behandelten Patienten; in klinischen Studien zur Bewertung unerwünschter Begleitwirkungen der Therapie mit Neuroleptika.

BAS (Barnes Akathisia Rating Scale):

Erfassung von Vorhandensein und Schwere Arzneimittel-induzierter Akathisie

signifikant niedrigere Rezidivquote im Vergleich zu Placebo (34 versus 57 %, $p < 0,001$) zur Folge hatte [24].

In einer weiteren Langzeitstudie über 52 Wochen, die mit 1294 Patienten mit Exazerbation einer chronischen Schizophrenie in Europa und den USA durchgeführt wurde, wurde die Behandlung der Patienten mit entweder Aripiprazol (30 mg/Tag, $n = 861$) oder Haloperidol (10 mg/Tag, $n = 433$) verglichen. Ein höherer prozentualer Anteil von Patienten sprach auf die Therapie mit Aripiprazol an und führte sie bis zum Studienende durch (43 % versus 30 %). Während sich kein Unterschied in der Positivsymptomatik zeigte, ergab die Evaluation der Werte der PANSS und MADRS („Montgomery-Åsberg Depression Scale“) nach 8, 26 und 52 Wochen eine signifikante Überlegenheit von Aripiprazol gegenüber Haloperidol in der Wirkung sowohl auf die Negativsymptomatik als auch auf die depressive Symptomatik ($p < 0,05$) [25]. Auch unter dem Aspekt der Therapieabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Nebenwirkungen zeigte Aripiprazol eine signifikante Überlegenheit ($p < 0,0001$).

Therapieresistente Schizophrenie

In einer Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aripiprazol wurden 300 Patienten mit einer therapieresistenten Schizophrenie für eine sechswöchige Behandlung mit Aripiprazol (15 oder 30 mg/Tag, durchschnittlich 29,4 mg/Tag) oder Perphenazin (8–64 mg/Tag, durchschnittlich 25,2 mg/Tag) randomisiert, nachdem eine vorhergehende Behandlung mit Olanzapin (10–20 mg/Tag) oder Risperidon (2–8 mg/Tag) erfolglos war. In einer Subanalyse mit besonders schwer erkrankten Patienten (PANSS ≥ 105 ; $n = 96$) lag der durchschnittliche PANSS-Gesamtwert bei Randomisierung mit 123,7 Punkten noch vergleichsweise hoch. Die durchschnittliche Reduktion im PANSS-Gesamtwert betrug nach sechs Wochen unter Aripiprazol-Gabe 21,1 Punkte und unter Perphenazin-Therapie 13,5 Punkte. Die Ansprechraten (prospektiv defi-

niert als Reduktion des PANSS-Gesamtwerts um ≥ 30 % oder CGI-I-Werte von 1 oder 2) betragen unter der Behandlung mit Aripiprazol 33 % und unter der Therapie mit Perphenazin 29 % [26, 27].

Einfluss auf kognitive Funktionen

Neurokognitive Defizite und formale Denkstörungen sind wesentliche Symptome der Schizophrenie und limitieren in vielen Fällen die Langzeitprognose. Daher wurde in einer 26-wöchigen Studie mit 255 stabil eingestellten Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Psychose die Wirkung von Aripiprazol und Olanzapin unter besonderer Berücksichtigung der kognitiven Funktionen untersucht. Die 1 : 1 randomisierten Patienten erhielten täglich 30 mg Aripiprazol oder 10 mg Olanzapin in der 1. Woche und 15 mg täglich ab der 2. Woche. Es erfolgte eine neurokognitive Testreihe zu Studienbeginn, nach Woche 8 sowie nach Woche 26, die mittels einer 3-Faktoren-Analyse (allgemeine kognitive Fähigkeiten, Exekutivfunktionen, verbales Gedächtnis) ausgewertet wurde. In der allgemeinen kognitiven Fähigkeit der Patienten war nach acht Wochen in beiden Behandlungsgruppen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu den Ausgangswerten festzustellen, die sich jedoch nach Woche 26 trotz eines insgesamt positiven Verlaufs nicht mehr nachweisen ließ. Für die Exekutivfunktionen, die im Wesentlichen mit dem WCST („Wisconsin Card Sorting Test“) erfasst wurden, ergaben sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Veränderungen. Das mit dem CVLT („California Verbal Learning Test“) gemessene verbale Langzeitgedächtnis ergab hingegen sowohl nach acht Wochen als auch nach 26 Wochen signifikante Vorteile für Aripiprazol im Vergleich zu Olanzapin (Abb. 2) [28].

Verträglichkeit

Während in der vierwöchigen Kurzzeitstudie von Kane et al. [20] Kopfschmerzen, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Schwindel dosisabhän-

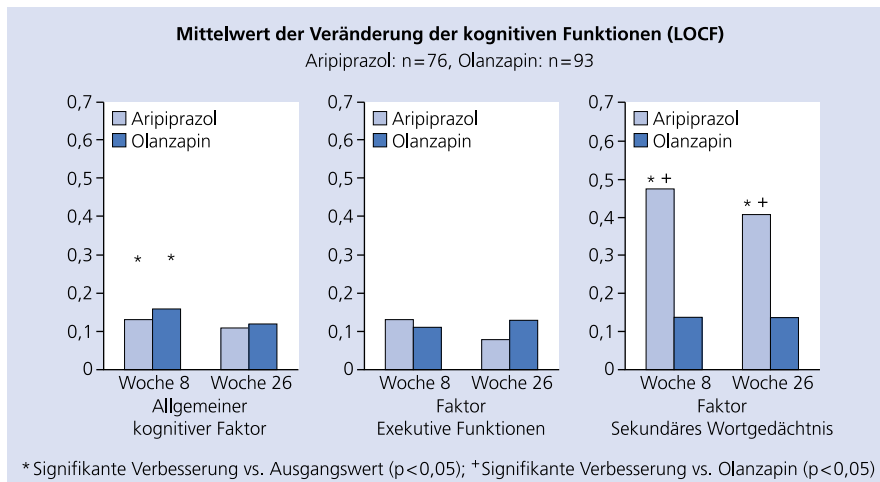


Abb. 2. Studie zu neurokognitiven Funktionen mit Aripiprazol und Olanzapin. Mittelwert der Veränderung der kognitiven Funktionen (LOCF) [28]

Tab. 1. Inzidenz der berichteten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von über 10% nach Marder et al. [29]

Nebenwirkung	Plazebo (n = 413)	Aripiprazol (n = 926)	Haloperidol (n = 200)
Kopfschmerzen	24,5	31,7	29,0
Agitiertheit	34,6	31,0	36,0
Angst	24,0	25,1	33,0
Schlaflosigkeit	18,6	24,1	24,0
Dyspepsie	15,5	14,8	10,5
Übelkeit	9,7	14,0	11,0
Erbrechen	7,0	12,0	11,5
Benommenheit	6,5	11,4	9,0
Somnolenz	8,0	11,0	20,5
Obstipation	7,7	10,3	10,0
Akathisie	6,8	10,0	18,0
Extrapyramidales Syndrom	5,8	6,0	19,5

gig von 13 bis 29% der Studienpatienten berichtet wurden, lagen diese Beschwerden in der Kurzzeitstudie von Potkin et al. [21] zwischen 9 und 35%. Die Nebenwirkungen traten in der Regel während der ersten Behandlungswoche

auf und hielten nicht länger als eine Woche an.

Marder et al. [29] stellten in einer Metaanalyse die Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten aller Patienten (n = 1 549) aus fünf vier- bis sechswöchigen Plaze-

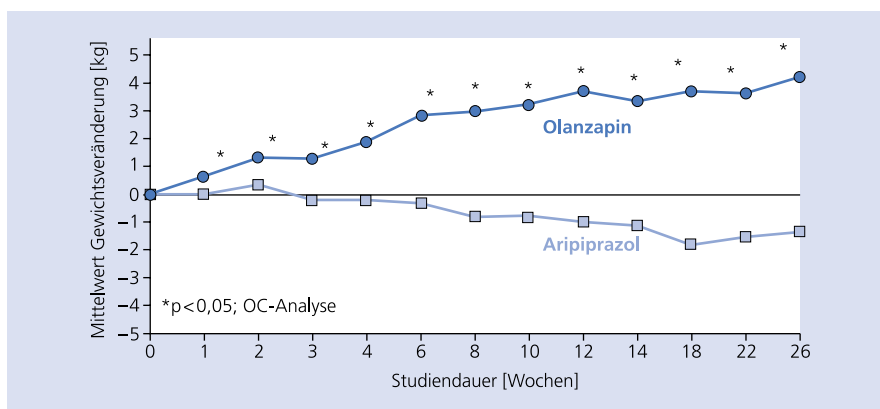


Abb. 3. Gewichtsveränderung unter Therapie mit Aripiprazol und Olanzapin [30]

bo-kontrollierten Kurzzeitstudien zusammen (Tab. 1). Aripiprazol wurde insgesamt gut toleriert, wobei die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen mit denen von Plazebo vergleichbar waren und die Raten für Akathisie, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen und Somnolenz niedriger waren als unter Haloperidol-Therapie. Die durchschnittliche Gewichtszunahme war innerhalb eines Zeitraums von vier bis sechs Wochen mit 0,71 kg bei den mit Aripiprazol behandelten Patienten minimal. QT_c-Verlängerungen wurden ebenso wenig registriert wie eine Erhöhung des Prolactin-Serumspiegels.

Auch die 52-wöchige Langzeitstudie (1 294 Patienten) zeigte, dass die Inzidenz extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen – gemessen mit der „Simpson Angus Scale“ (SAS), der „Abnormal Involuntary Movement Scale“ (AIMS) sowie der „Barnes Akathisia Rating Scale“ (BAS) – mit Plazebo vergleichbar und deutlich geringer war als unter Haloperidol-Gabe [25].

In der doppelblinden Plazebo-kontrollierten Vergleichsstudie mit Risperidon 6 mg/Tag war der Prolactin-Plasmaspiegel in der Risperidon-Gruppe um das 5fache gegenüber Plazebo erhöht, während für die Aripiprazol-Gruppe keine Prolactin-Spiegelerhöhung nachweisbar war [21].

Der Einfluss von Aripiprazol auf das Körpergewicht dürfte wegen der niedrigen Affinität zu H₁-Rezeptoren vergleichsweise gering sein, was in mehreren Studien gezeigt werden konnte. In der 26-wöchigen Vergleichsstudie mit Olanzapin (mittlere Gewichtszunahme 3,6 kg) war unter Aripiprazol-Therapie eine mittlere Gewichtsabnahme von 0,9 kg zu verzeichnen (Abb. 3) [30].

Auch in der 52-wöchigen Langzeitstudie wurde eine Gewichtsabnahme von durchschnittlich 1,23 kg bei den mit Aripiprazol behandelten Patienten beobachtet, allerdings nur bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von >27; bei Patienten mit einem BMI von <23 ergab sich dagegen im Vergleich zu Haloperidol eine minimale Gewichtszunahme [25].

Die in den letzten Jahren intensiv diskutierte kardiale Verträglichkeit von Neuroleptika scheint bei Aripiprazol vergleichsweise günstig auszufallen. Die gegenwärtige Datenlage aus den fünf Plazebo-kontrollierten Kurzzeitstudien und den zwei Verum-kontrollierten Langzeitstudien spricht dafür, dass die Inzidenz einer QT_c-Verlängerung (> 10 % der Baseline) der von Plazebo entspricht [20, 21, 29].

Bei älteren Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre; Bereich: 78–88 Jahre) mit Psychosen, einhergehend mit Alzheimer-Krankheit, wurden in Studien unter Aripiprazol zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse (z. B. Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke) einschließlich Todesfälle berichtet. Diese Information basiert auf Daten von 938 Patienten mit Psychosen, einhergehend mit der Alzheimer-Krankheit, die an drei Plazebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien mit Aripiprazol über 10 Wochen teilnahmen. Insgesamt wurden in diesen Studien bei 1,3 % der mit Aripiprazol behandelten Patienten im Vergleich zu 0,6 % bei Patienten unter Plazebo unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse berichtet. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Aripiprazol ist nicht für die Behandlung von mit Demenz einhergehenden Psychosen und/oder Verhaltensstörungen zugelassen und wird daher nicht zur Anwendung bei dieser speziellen Patientengruppe empfohlen.

Dosierung

Aripiprazol ist in den USA seit November 2002 und in der Bundesrepublik Deutschland seit Juni 2004 zugelassen. Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt 15 mg/Tag. Die Maximaldosis von 30 mg/Tag sollte nicht überschritten werden. Das Medikament kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Dosierungen von mehr als 30 mg täglich wurden bislang noch nicht in größeren kontrollierten Studien untersucht. In einer kleinen doppelblinden Studie mit Dosierungen von bis zu 90 mg/Tag bei 40 Patienten mit stabi-

ler Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung traten jedoch keine unerwarteten unerwünschten Wirkungen auf. Es war lediglich eine Zunahme der Inzidenz einer Akathisie und einer Tachykardie bei der 90-mg-Gruppe zu beobachten [31].

Diskussion

Aripiprazol ist ein neues Antipsychotikum, das sich im Rezeptorbindungsprofil und damit im Wirkungsmechanismus von den bisher verfügbaren Antipsychotika unterscheidet. Die Ergebnisse der vorliegenden Plazebo- und Verum-kontrollierten Studien belegen, dass die Substanz bei der Behandlung akut erkrankter schizophrener Patienten ebenso wirksam ist wie bei der Rezidivprophylaxe und bei der Behandlung therapierefraktärer schizophrener Patienten. Die Datenlage deutet darauf hin, dass Aripiprazol ein sicheres und verträgliches Antipsychotikum ist. Dies betrifft nicht nur die relativ selten registrierten extrapyramidal-motorischen Störungen, sondern insbesondere diejenigen Nebenwirkungen, die auch unter den bisher verfügbaren atypischen Antipsychotika beobachtet werden konnten. Hierzu zählen vor allem die sehr geringe Inzidenz klinisch relevanter kardialer Effekte, die geringen Auswirkungen auf das Körpergewicht und die geringe Beeinflussung des Prolactin-Spiegels. Ohne Zweifel stellen schon die in den letzten Jahren entwickelten Antipsychotika einen Fortschritt in der Behandlung schizophrener Psychosen dar. Mit Aripiprazol steht nun ein weiteres Medikament zur Verfügung, das – vorbehaltlich der weiteren Erfahrungen vor allem im Langzeiteinsatz – wegen des neuen Wirkungsmechanismus das Therapierepertoire bereichert.

Literatur

1. Möller HJ, Deister A. Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2003.
2. Kissling W, Höfler J, Seemann U, Müller P, et al. Direct and indirect costs of schizophrenia. Fortschr Neurol Psychiatr 1999;67:29–36.
3. Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuro-psychopharmacology 1988;1:179–86.

4. Csernansky J, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N Engl J Med 2002;346:16–22.
5. Dellva M, Tran P, Tollefson G, Wentley A, et al. Standard olanzapine versus placebo and ineffective-dose olanzapine in the maintenance treatment of schizophrenia. Psychiatr Serv 1997;48:1571–7.
6. Lindstrom E, Eriksson B, Hellgren A, von Knorring L, et al. Efficacy and safety of risperidone in the long-term treatment of patients with schizophrenia. Clin Ther 1995;17:402–12.
7. Möller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. CNS Drugs 2003;17:793–823.
8. Marder S. Facilitating compliance with antipsychotic medication. J Clin Psychiatry 2003;59(Suppl 3):21–5.
9. Angermeyer MC, Matschinger H. Neuroleptics and quality of life. A patient survey. Psychiatr Prax 2000;27:64–8.
10. Sullivan G, Wells KB, Leake B. Clinical factors associated with better quality of life in a seriously mentally ill population. Hosp Community Psychiatry 1992;43:794–8.
11. Casey DE. Dyslipidemia and atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 18):27–35.
12. Dossenbach M, Hodge A, Anders M, Molnar B, et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8:195–201.
13. Gury C, Canceil O, Iaria P. [Antipsychotic drugs and cardiovascular safety: current studies of prolonged QT interval and risk of ventricular arrhythmia]. Encéphale 2000;26:62–72.
14. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: A frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. Arch Gen Psychiatry 2005;62:19–28.
15. Lambert BL, Chang KY, Tafesse E, Carson W. Association between antipsychotic treatment and hyperlipidemia among California medicaid patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2005;25:12–8.
16. Newcomer JW. Abnormalities of glucose metabolism associated with atypical antipsychotic drugs. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 18):36–46.
17. Gründer G, Kungel M, Ebrecht M, Göröcs T, et al. Aripiprazol – Pharmakodynamik und Pharmakokinetik eines Antipsychotikums mit neuem Wirkungsmechanismus. Arzneimitteltherapie 2004;22:354–9.
18. Daniel D, Saha AR, Ingenito G. Aripiprazol, a novel antipsychotic: overview of the phase II study result. Int J Neuropsychopharmacol 2000;3(Suppl 1):157.
19. Petrie J, Saha A, McEvoy JP. Aripiprazole, a novel antipsychotic: phase 2 clinical trial result. Eur Neuropsychopharmacol 1997;7(Suppl 2):227.

20. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:763–71.
21. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs. placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:681–90.
22. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;166:391–9.
23. Lieberman J, Carson W, Saha AR, Stringfellow J, et al. Meta-analysis of the efficacy of aripiprazole in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2002;5:186.
24. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, et al. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1048–56.
25. Kujawa M, Saha AR, Ingenito G, Ali M, et al. Aripiprazole for long term maintenance treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(Suppl 1):186.
26. Kane J, Carson W, Kujawa M, Stringfellow J, et al. Aripiprazole vs. perphenazine in treatment-resistant schizophrenia. Poster Jahrestagung der APA 2003.
27. Lambert M, Göröcs T, Modell S, Ebrecht M, et al. Aripiprazol: Wirksamkeit und Verträglichkeit bei therapieresistenten Patienten mit Schizophrenie. Poster DGPPN Kongress Berlin 2004.
28. Cornblatt B, Kern B, Carson W, Dunbar G, et al. Neurocognitive effects of aripiprazole vs. olanzapine in stable psychosis. Poster XXIII CINP Congress 2002.
29. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, et al. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61:123–36.
30. Jody D, Saha A, Iwamoto T, Biswas D, et al. Meta-analysis of weight effects with aripiprazole. *Neuropsychopharmacol* 2002;1:186.
31. Saha A, Ali M, Ingenito G. Safety and tolerability of aripiprazole at doses higher than 30 mg. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5: (Suppl 1) S185.

AMT – Bücherforum

Wundversorgung für die Pflege

Ein Praxisbuch. Von Anette Vassel-Biergans und Wiltrud Probst. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2005. X, 374 Seiten, 124 s/w-Abbildungen, 71 vierfarbige Abbildungen auf 16 Farbtafeln, 68 Tabellen. Kart. € 48,-.

Als im Sommer 2004 das Buch „Wundmanagement“ derselben Autorinnen erschien, fand ein Rezensent als einzigen Kritikpunkt den Untertitel nicht ganz geglückt, der da lautet: „Ein illustrierter Leitfaden für Ärzte und Apotheker“. Es handle sich vielmehr, meinte der auf dem Feld der Wundbehandlung hoch angesehene Kollege, um ein Nachschlagewerk für *alle* Beteiligten, also auch für die Pflegeberufe. Mit dem dritten Buch, das die beiden Krankenhausapothekerinnen nun innerhalb einer erstaunlich kurzen Zeit herausgebracht haben, offenbart sich der Grund für die Wahl des Untertitels: Verlag und Autorinnen haben sich entschlossen, so zielgruppengerecht wie nur möglich zu publizieren, und damit haben sie – zweifellos um den Preis eines höheren Arbeitspensums – der Sache maximal gedient.

Gerade bei chronischen Wunden herrscht in Klinik und Praxis eine Polypragmasie, die mit ihrer Ineffizienz Patienten und Kostenträger schwer belastet. In dieser Situation Standards auf dem neuesten Wissensstand einzuführen, ist eine Herkulesaufgabe, die ohne interdisziplinäre Zusammenarbeit nicht möglich ist. Drei Bücher, die jeweils spezifisch jede an der Wundversorgung beteiligte Berufsgruppe ansprechen und sich zu einem Gesamtwerk aus einem Guss summieren, stellen eine ideale Grundlage dar, um das Problem Wundmanagement in den Griff zu bekommen.

„Wundversorgung für die Pflege“ ist ähnlich aufgebaut wie „Wundmanagement“. Beide Bücher sind in drei Teile gegliedert. Der erste Teil befasst sich mit Wundarten, Physiologie, Einflussfaktoren und Komplikationen der Wundheilung. Im zweiten Teil werden Prinzipien und Präparate der Wundbehandlung vorgestellt. Der dritte Teil ist den praktischen Aspekten der Wundversorgung gewidmet. Dieser Aufbau hat sich, wie man den überaus lobenden Rezensionen und den Aussagen aller im Wundmanagement tätigen Kollegen entnehmen kann, bewährt. Das neue Buch verzichtet auf Strukturformeln und umfangreiche Literaturhinweise am Ende eines jeden Kapitels. Die zahlreichen

Abbildungen sind im Text schwarz-weiß und werden auf gebündelten Farbtafeln in Farbdruck wiederholt. Das spart dem Verlag Kosten und in der Folge dem zumeist unterbezahlten Käufer aus der Krankenpflege auch – Zielgruppenorientiertheit bis ins Detail. Insofern könnte man „Wundversorgung für die Pflege“ salopp als „abgespeckte“ Version von „Wundmanagement“ bezeichnen, wäre da nicht eine didaktische Komponente, die der „großen“ Version fehlt: In jedem Kapitel gibt es mehrere Kästchen mit nützlichen Praxistipps, prägnanten Merksätzen und Zusammenfassungen, die das Lernen erleichtern.

Der Arzt oder Apotheker, der sich mit „Wundmanagement“ auf den neuesten Stand der Wissenschaft gebracht hat und „Wundaufgaben für die Kitteltasche“ für die Produktinformation und -auswahl nutzt, braucht sich „Wundversorgung für die Pflege“ natürlich nicht mehr zu kaufen. Was er aber sehr wohl tun sollte, ist das Buch seinen Gesprächspartnern aus der Krankenpflege zu empfehlen. Er bringt sie damit preiswert und zielgruppengerecht auf die Höhe seines eigenen Wissensstands, macht die Diskussionen mit dem Pflegepersonal fruchtbarer und sich selbst damit das Leben leichter.

Dr. Markus Ziegelmeier, München

Generika in der Epilepsie-Therapie

Was ist zu beachten?*

Günter Krämer, Dieter Dennig, Dieter Schmidt, Bettina Schmitz, Hermann Stefan, Bernhard J. Steinhoff, Ulrich Stephani und Stefan Stodieck (Ad-hoc-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie)

Die Zulassung von Generika für die ersten beiden der so genannten neuen Antiepileptika (Gabapentin und Lamotrigin) ist für die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) Anlass, in Ergänzung zu einem früheren Kommentar zur „Aut-idem“-Problematik aus medizinischer Sicht erneut zum Einsatz von Generika in der Therapie mit Antiepileptika Stellung zu nehmen. Bei einer Neueinstellung oder ohnehin erforderlichen Umstellung einer antiepileptischen Therapie können sie meist problemlos eingesetzt werden. Bei bestehender Einstellung mit Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit sollte ein unbedachter Wechsel von Originalpräparat zu Generikum, von einem Generikum-Präparat zu einem anderen oder von einem Generikum auf ein Originalpräparat unterbleiben. Die DGfE empfiehlt deswegen sowohl entsprechende Angaben auf dem Rezept (Ankreuzen des „Aut-idem“-Kästchens oder Angabe bzw. Stempel „keine Substitution“) als auch eine Information der Betroffenen oder ihrer Angehörigen.

Die mit dem Wechsel zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln eines Wirkstoffs verbundenen Risiken müssen sowohl aus Sicht des behandelnden Arztes als auch aus Sicht der Betroffenen vertretbar gering sein. Bei Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit müssen Betroffene vor einer geplanten Umstellung über das Risiko eines Anfallsrezidivs bzw. von neu auftretenden Nebenwirkungen informiert werden und ihre Zustimmung geben.

Arzneimitteltherapie 2005;23:286–9.

Der Antiepileptika-Markt ist weltweit einer der am stärksten wachsenden Pharmasegmente. Im letzten Jahrzehnt ist es alle vier bis fünf Jahre zu einer Umsatzverdopplung gekommen, bei insgesamt nur schwach gestiegenem Verordnungsvolumen in erster Linie durch den vermehrten Einsatz neuer und im Vergleich zu den etablierten („alten“) Antiepileptika erheblich teurerer Wirkstoffe. Im Rahmen der Bemühungen, die medikamentösen Behandlungskosten im Gesundheitswesen zu begrenzen, wird nach Ablauf des entsprechenden Patentschutzes in vielen Ländern von den Kostenträgern der möglichst weit gehende Ersatz teurer Originalpräparate durch günstigere Generika propagiert. In Deutschland hat sich beispielsweise der prozentuale Umsatzanteil von Generika am Pharmamarkt zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen (= „generikafähiger Markt“) in den Jahren 1993

bis 2003 von 47,7 % auf 67,5 % ständig erhöht [9].

Anfang 2002 hat eine Ad-hoc-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE; früher Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie) bereits anlässlich der Änderung der Aut-idem-Regelung (ein Ankreuzen des Kästchen vor „aut idem“ bedeutet ab 2002 einen Ausschluss der Austauschbarkeit durch den Apotheker) im Rahmen des Arzneimittelaußenbegrenzungsgesetzes zur Frage der Austauschbarkeit von Generika und Originalpräparaten bei Carbamazepin und Valproinsäure Stellung genommen [6; dort auch ausführliches Literaturverzeichnis]. Nachdem auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, also Apotheker, in einer Stellungnahme zur „Guten Substitutionspraxis“ von einer Einbeziehung der Antiepileptika abriet [2], wurden die Antiepileptika nicht

in die bislang erstellten und publizierten Listen mit Aut-idem-fähigen Medikamenten aufgenommen.

*Erstabdruck in *Aktuelle Neurologie* 2005;32: 275-8.

Dr. Günter Krämer, Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Bleulerstrasse 60, 8008 Zürich, Schweiz, E-Mail: g.kraemer@swissep.ch
Dr. Dieter Dennig, Neurologische Praxis, Seelbergstr. 11, 70372 Stuttgart
Prof. Dr. Dieter Schmidt, Forschungsgruppe Epilepsie, Goethestr. 5, 14163 Berlin
Prof. Dr. Bettina Schmitz, Neurologische Klinik und Poliklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Prof. Dr. Hermann Stefan, Neurologische Universitätsklinik, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen
Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kehl-Kork, Landstr. 1, 77694 Kehl-Kork
Prof. Dr. Ulrich Stephani, Klinik für Neuropädiatrie, Christian-Albrechts-Universität, Schwanenweg 20, 24105 Kiel
Prof. Dr. Stefan Stodieck, Klinik für Neurologie und Epileptologie, Evangelisches Krankenhaus, Bodelschwinghstraße 24, 22337 Hamburg

Inzwischen stehen nicht nur für etablierte („alte“) Standardantiepileptika, sondern auch für die ersten beiden der so genannten neuen Antiepileptika (Gabapentin und Lamotrigin) zahlreiche Generika zur Verfügung. Dies ist für die DGfE Anlass, aus klinischer Sicht zu deren Einsatz Stellung zu nehmen. Generika sind qualitativ den Originalpräparaten nicht notwendigerweise unterlegen, und teilweise handelt es sich bei Generika lediglich um anders konfektionierte oder verpackte Originalpräparate. Es ist nicht unsere Absicht, Generika pauschal abzulehnen, sondern wir halten eine sachliche Bewertung für erforderlich. Unsere Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf die *medizinischen Aspekte* der Austauschbarkeit zwischen wirkstoffgleichen Präparaten und ist völlig unabhängig von Überlegungen zu möglicherweise höheren indirekten Kosten von Generika oder möglichen Nachteilen für die klinische Forschung durch den Einsatz von Generika [1].

Datenlage

Prospektive, doppelblinde oder auch nur randomisierte Vergleichsstudien von Originalpräparaten und Generika oder zwischen Generika liegen für die Behandlung mit Antiepileptika weltweit nicht vor. Aufgrund der sehr hohen Kosten derartiger Untersuchungen ist es auch für die Zukunft unwahrscheinlich, dass sie durchgeführt werden. Insofern beziehen sich alle nachfolgenden Ausführungen auf Daten der Klassen III und IV einer Evidence-based Medizin (retrospektiv erhobene Fallserien oder Kasuistiken). Umfangreiche kasuistische Erfahrungen haben aber schon seit den 90er-Jahren weltweit zahlreiche Fachgesellschaften veranlasst, vor einem unkritischen Einsatz von Generika als Antiepileptika zu warnen [6]. Bei einer Umfrage unter Ärzten und Patienten in Kanada stellte sich als eines der Hauptprobleme heraus, dass nach einem einmal erfolgtem Wechsel von einem Originalpräparat auf ein Generikum häufig ein unkontrollierter weiterer

Wechsel zwischen verschiedenen Generika erfolgte, worüber oft weder die Patienten noch der behandelnde Arzt adäquat informiert wurden [4]. In den USA glaubten zwar 80 % der Verordner eines Carbamazepin-Originalpräparates, dass ihre Patienten dies auch erhalten, was in der Realität aber nur bei etwa 30 % ihrer Patienten der Fall war [12]. Bei einer weiteren retrospektiven (E-Mail-) Befragung berichteten 4,7 % von insgesamt 6420 angeschriebenen amerikanischen Neurologen in etwa 70 % der Fälle von Erfahrungen mit überraschenden Anfallsrezidiven („breakthrough seizures“) infolge einer Umstellung von einem Originalpräparat auf ein Generikum und mehr als die Hälfte über vermehrte Nebenwirkungen [13]. Eine aktuelle Literaturübersicht zu möglichen Problemen mit Generika in der antiepileptischen Therapie weist darüber hinaus auf mögliche juristische Konsequenzen einer unzureichenden Aufklärung von Patienten hin [4].

Besonderheiten der medikamentösen Epilepsie-Behandlung

Die Epilepsien gehören zu den chronischen Krankheiten, deren erfolgreiche medikamentöse Einstellung in der Regel nicht durch eine bei vielen anderen Medikamenten übliche Standarddosis erfolgt, sondern individuell angepasst werden muss. Die Krankheitssymptome in Form von Anfällen haben nicht nur einen subjektiven Stellenwert, sondern unter Umständen bei einem einmaligen Auftreten weit reichende sozialmedizinische Konsequenzen bis hin zum Arbeitsplatzverlust. Sowohl Besonderheiten des jeweiligen Antiepileptikums als auch Besonderheiten des Patienten bestimmen die Tagesdosis und Einnahmehäufigkeit von Antiepileptika. Für die meisten Wirkstoffe konnten mit einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit korrelierende Bereiche der Serumkonzentration etabliert werden. Im Unterschied zu anderen chronischen Erkrankungen ist der wichtigste Zielparameter der Therapie (Anfallsfreiheit)

nicht linear und kann im Gegensatz etwa zur Behandlung des Bluthochdrucks nicht einfach und fortlaufend kontrolliert werden. Schon ein einzelner Rezidivanfall kann weit reichende sozialmedizinische Konsequenzen bis hin zum Arbeitsplatzverlust haben.

Bioäquivalenz und therapeutische Äquivalenz

Das Hauptproblem der Bewertung des Wechsels auf Generika besteht darin, dass nach den Bestimmungen der Europäischen Zulassungsbehörde (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; EMEA) zur Bioäquivalenz die wesentliche Zulassungsvoraussetzung für Generika durch den Nachweis einer Bioäquivalenz im Bereich von 80 bis 125 % im Gruppenvergleich gegenüber dem Originalpräparat erfüllt ist [10]. Weiterhin sind die entsprechenden Probandenuntersuchungen nicht zwanglos auf Patienten übertragbar. Das Risiko einer um mehr als 50 % unterschiedlichen Bioverfügbarkeit verschiedener Wirkstoffzubereitungen kann beim einzelnen Patienten in Abhängigkeit von Faktoren wie Geschlecht, Lebensalter und Komorbiditäten sowie Komedikationen durchaus noch deutlich höher sein. Diese Schwankungsbreite ist bei vielen, oft nur vorübergehend oder im Intervall eingesetzten Medikamenten vertretbar und ohne klinische Relevanz, beispielsweise bei Analgetika. Bei anderen Medikamenten in Dauertherapie ist durch einfache und kostengünstige Überwachung des Zielparameters (z. B. Blutdruck) eine relativ unproblematische Dosisanpassung möglich. Für Antiepileptika mit oft relativ geringer therapeutischer Breite und für jeden Betroffenen einzustellender Wirkstoffkonzentration trifft dies aber nicht zu. Antiepileptika sind ein Beispiel für Wirkstoffe, bei denen die gesetzlich mit weiten Grenzen definierte Bioäquivalenz keinesfalls ohne weiteres mit einer therapeutischen Äquivalenz gleichgesetzt werden darf [7].

Unterschiedliche Generika

Eine Besonderheit stellen solche Generika-Fertigarzneimittel dar, bei denen es sich um das nur mit einer neuen Verpackung versehene Präparat des Originalherstellers handelt. Bei derartigen auch als „generische Originale“ beworbenen Präparaten reduziert sich das Umstellungsrisiko, wenn das Original weiter erhältlich ist und wenn das Original nur umgepackt wird und nicht nur der Wirkstoff vom Originalhersteller geliefert wird, auf eine mögliche Verunsicherung mancher Patienten durch andere Benennung und Verpackung. Selbst in derartigen Fällen ist aber zu bedenken, dass die Hersteller des Originalpräparates mit den Generikafirmen meist nur eine zeitlich begrenzte Liefervereinbarung treffen und Generikafirmen ihre Hersteller wechseln können, weshalb sich die Problematik einer Substitution mit gewisser zeitlicher Verzögerung erneut stellen kann.

Generikaverordnung von Kliniken sowie Fach- und Hausärzten

In vielen Kliniken werden von Antiepileptika ebenso wie von anderen Wirkstoffen nur eine oder allenfalls einige wenige Handelspräparate bevorratet. Durch geschäftliche Vereinbarungen der Hersteller von Original- oder Generikapräparaten mit Krankenhausapotheken sind diese bevorzugt vertreten. Für niedergelassene Fach- und Hausärzte besteht ein vergleichsweise stärkerer Druck zum Wechsel auf etwas kostengünstigere Generika. Dies führt dazu, dass bei einer poststationären Weiterbehandlung im niedergelassenen Bereich häufiger eine Umstellung von Originalpräparaten auf Generika und umgekehrt bei einer stationären Einweisung bereits behandelte Patienten in Fach- oder auch Rehabilitationskliniken häufiger eine Umstellung von einem Generikum auf ein Originalpräparat erfolgt, zumindest für die Zeit des stationären Aufenthalts. Außerdem kommt es im niedergelassenen Bereich immer wieder vor, dass Hausärzte anfallsfreie Patienten

Tab. 1. Ärztliche Erwägungen und Patienteninformation zum Einsatz von Generika in der Epilepsie-Therapie

- Kenntnisse über die Bioverfügbarkeit des bisher eingesetzten und des zum Austausch vorgesehenen Antiepileptikums (Originalpräparat versus Generikum, unterschiedliche Generika oder Generikum versus Originalpräparat).
- Abschätzung der Verunsicherung und der Therapietreue des individuellen Patienten durch Wechsel des Präparates (Bezeichnung, Geschmack, Tablettengröße, Verpackung).
- Bei vermuteter therapeutischer Äquivalenz und Überzeugung des Arztes, dass der Patient nicht schon allein aufgrund einer Irritierbarkeit einen Durchbruchsanfall erleidet, Substitution möglich.
- Information des Patienten oder seiner Angehörigen über mögliche Risiken (Anfälle und/oder Nebenwirkungen); keine „Garantieerklärungen“ für identische Wirksamkeit oder Fortbestand einer Anfallsfreiheit abgeben.
- Einwilligung des Patienten unabdingbar; ohne Einwilligung keine Umstellung möglich, sonst zivilrechtliche und strafrechtliche Konsequenzen.
- Dokumentation der wesentlichen Inhalte des Aufklärungsgesprächs und der Einwilligung des Patienten durch Eintragung im Krankenblatt oder Zeugnis Dritter (z. B. Praxismitarbeiter); im Zweifelsfall Unterschrift des Patienten (sonst Probleme mit Beweisbarkeit der Einwilligung im Zivil- und Strafprozess).
- Falls nicht substituiert werden soll: Substitution auf Rezept durch Ankreuzen des Aut-idem-Feldes oder handschriftlichen Vermerk bzw. Stempel „Keine Substitution“ ausschließen.

ohne Rücksprache mit dem Facharzt vom Original auf Generika umstellen.

Zur Rolle von Apothekern

Bei der Vielzahl zur Verfügung stehender Generika haben die meisten Apotheken nur eine kleine Auswahl vorrätig. Häufig besteht eine Tendenz, die vorrätig gehaltenen Generika anzubieten. Es sei an dieser Stelle an das eindeutige Votum der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DGPh) zur „Guten Substitutionspraxis“ mit dem ausdrücklichen Hinweis darauf erinnert, dass Antiepileptika zu den Arzneimitteln gehören, bei denen eine Substitution kritisch sein kann. Die DPhG rät deshalb von Präparatewechseln ab und empfiehlt sogar, generell auf eine Substitution zu verzichten, wenn diese „bei dem Patienten Befürchtungen auslösen könnte (z. B. Antiepileptika), dass sich sein Krankheitsbild durch den Präparatewechsel verschlechtern könnte“, explizit mit dem Zusatz, dass dabei unerheblich sei, „ob die Ängste rational begründet sind oder nicht“ [2].

Juristische Aspekte

Juristische Aspekte werden bei Überlegungen zum Einsatz von Generika bislang häufig vernachlässigt. Die juristische Fachmeinung ist jedoch eindeutig: „Hat ein Arzt nach sorgfältiger

Abwägung der Risiken verschiedener wirkstoffgleicher Arzneimittel auch nur die geringsten Zweifel an der Substitutionsfähigkeit, sollte er eine Aut-idem-Verordnung ausschließen, um die auf diesem Gebiet neu eröffneten Haftungsmöglichkeiten zu umgehen“ [11]. Weil sich im Einzelfall nicht vorhersagen lässt, ob eine Umstellung auf ein anderes, wirkstoffgleiches Präparat problemlos verläuft, sind die Betroffenen – insbesondere anfallsfreie Patienten – vorher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Anfällen oder Nebenwirkungen hinzuweisen [8]. Nur bei bestehender therapeutischer Äquivalenz leitet sich für den Vertragsarzt aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot die Verpflichtung ab, dem Patienten die kostengünstigere Alternative vorzuschlagen. Auch dann ist aber die Einwilligung des Patienten erforderlich und die Aufklärungspflicht des Arztes besteht selbst dann, wenn das entsprechende Gespräch selbst zur Verunsicherung des Patienten und damit zu einer Risikohöherung im Rahmen einer geplanten Umstellung beiträgt. In **Tabelle 1** sind die wichtigsten ärztlichen Erwägungen und Patienteninformationen zum Einsatz von Generika in der Epilepsie-Therapie als Orientierungshilfe zusammengestellt.

Empfehlungen zum Einsatz von Generika in der medikamentösen Epilepsie-Therapie

Während Wechsel von einem Präparat auf ein anderes (sowohl Originalpräparat auf Generikum als auch umgekehrt und verschiedene Generika untereinander) zu Beginn einer Neueinstellung oder bei einer ohnehin erforderlichen Umstellung meist weitgehend problemlos möglich sind, sollte ein einmal erreichtes Behandlungsziel (Anfallsfreiheit bei guter Verträglichkeit) allein aus Kostengründen nicht unnötig aufs Spiel gesetzt werden. Daher raten wir aus wissenschaftlichen Gründen und aus klinischer Erfahrung in dieser Situation wie bei der Aut-idem-Problematik von einem Wechsel dringend ab. Bei Kosten-Nutzen-Analysen müssen neben den Kosten der Medikamente auch sonstige direkte und indirekte Kosten durch bei Umstellungsproblemen zusätzlich erforderlich werdende Untersuchungen und Behandlungen berücksichtigt werden [1, 5, 6].

Bei Wirkstoffen, bei denen die initiale Eindosierung zur Minimierung des Exanthemrisikos langsam einschleichend erfolgen muss (wie z. B. bei Lamotrigin), sollte in dieser Eindosierungsphase kein Wechsel von einem Präparat auf ein anderes (sowohl Originalpräparat auf Generikum als auch umgekehrt und verschiedene Generika untereinander) erfolgen.

Unabhängig von der Verwendung eines Originalpräparates oder Generikums sollte der verschreibende Arzt

dafür Sorge tragen, dass kein vom Arzt ungeplanter Austausch zwischen verschiedenen Präparaten erfolgt, sei es beim Ausstellen von Rezepten durch den Hausarzt oder in der Apotheke. Die DGfE empfiehlt deswegen eine eindeutige Information der Betroffenen oder ihrer Angehörigen als auch der Hausärzte sowie entsprechende Angaben auf dem Rezept (Ankreuzen des Kästchens „aut idem“ oder Eintrag/Stempel „keine Substitution“).

Die mit jeder Umstellung einer antiepileptischen Therapie verbundenen Risiken müssen sowohl aus Sicht des behandelnden Arztes als auch aus Sicht der Betroffenen vertretbar gering sein. Bei Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit müssen Betroffene bei einer allein aus Kostengründen geplanten Umstellung über das Risiko eines Anfallsrezidivs und dessen mögliche gesundheitsgefährdende, soziale und psychologische Konsequenzen bzw. von Nebenwirkungen informiert werden und ihre Zustimmung geben (zur Orientierung über die erforderlichen Gesprächsinhalte siehe **Tab. 1**). Nur so ist der Arzt vor zivilrechtlichen Schadensersatzansprüchen geschützt. Nimmt der Apotheker ohne Rücksprache und Zustimmung des verordnenden Arztes einen Wechsel auf ein anderes Fertigarzneimittel vor, liegt die Haftung für mögliche Schadensersatzansprüche bei ihm.

Danksagung

Für die Beratung bei juristischen Aspekten geht unser Dank an Dr. Monika Günther (München) und Priv.-Doz. Dr. Christian Dierks (Berlin).

Literatur

1. Blier P. Brand versus generic medications: the money, the patient and the research. *J Psychiat Neurosci* 2003;28:167–8.
2. Blume H, Brauer KG, Dingermann T, et al. Gute Substitutionspraxis – GSP. *Dtsch Apoth Ztg* 2002;142:1205–14.
3. Crawford P, Feely M, Guberman A, Krämer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Submitted to *Seizure*.
4. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *Can J Neurol Sci* 2000;27:37–43.
5. Jobst BC, Holmes GL. Prescribing antiepileptic drugs. Should patients be switched on the basis of cost?. *CNS Drugs* 2004;18: 617–28.
6. Krämer G, Schneble H, Wolf P. Risiken der neuen Aut-idem-Regelung für die Behandlung mit Antiepileptika. *Akt Neurol* 2002;29: 115–22.
7. Meredith PA. Generic drugs. Therapeutic equivalence. *Drug Safety* 1996;15:233–42.
8. Schmidt D, Steinhoff BJ, Krämer G, et al. Juristische Aspekte der Epilepsiebehandlung: ärztliche Fehler. *Nervenheilkunde* 2005;24: im Druck.
9. Schwabe U, Pfaffrath D. *Arzneiverordnungsreport 2004*. Berlin – Heidelberg – New York, Springer: 14–5.
10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (Evaluation of Medicines for Human Use). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) (2001) Note for guidance on the Investigation of bioavailability and bioequivalence. London, EMEA; www.eudra.org/emea.html
11. Wemhöner G, Frehse M. Haftungsrechtliche Aspekte bei der ärztlichen Arzneimittelverordnung und Arzneimittelanwendung. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:327–9.
12. Wilner AN. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem. *Epilepsy & Behavior* 2002;3:522–5.
13. Wilner AN. Therapeutic equivalence of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:995–8.

Praxisorientierte Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs bei Erwachsenen

Die Expertenkommission der Infektliga: D. Adam, K.-F. Bodmann, W. Elies, C. Lebert, K. Naber, F. Sörgel, A. Rodloff, F. Vogel, H. Wacha
Beratende Experten: H. Lode, W. Graninger, B. Wiedemann
Moderation: F. Vogel, K.-F. Bodmann
Manuskript: C. Lebert

Die Expertenkommission der Infektliga hat praxisorientierte Empfehlungen zur Behandlung bakterieller Erkrankungen der Atemwege und des HNO-Bereichs Erwachsener erarbeitet, die in Buchform* veröffentlicht wurden. Aus diesen Empfehlungen wurden im Juli-Heft der Arzneimitteltherapie das Kapitel zur Charakterisierung der Antibiotika und im August-Heft das Kapitel zur Behandlung von Laryngitis/Pharyngitis, Bronchitiden und Pneumonien veröffentlicht. Nachfolgend erscheint das Kapitel zur Behandlung der HNO-Infektionen. Arzneimitteltherapie 2005;23:290–5.

Infektionen an Hals, Nase und Ohren erfordern in der täglichen Praxis am häufigsten den Einsatz von Antibiotika. Nur in seltenen Fällen ist im Bereich der HNO-Infektionen jedoch eine parenterale Antibiotika-Gabe notwendig. Diese Ausnahmen betreffen vor allem die Behandlung der Mastoiditis, Otitis externa maligna, der Sinusitis mit orbitalen und anderen Komplikationen, einer Epiglottitis und der Mundbodenphlegmone.

Infektionen der Ohren (Tab. 1)

Otitis media acuta

Die *Otitis media acuta* tritt meist bei Kindern häufig nach einer Virus-Infektion auf. 80 % der Fälle sind viral und nicht purulent, in etwa 20 % kommt es zu einer bakteriellen Superinfektion. In der Regel ist der Infektionsweg aufsteigend über die Tuben. Leitkeime sind *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und *Moraxella catarrhalis*. Die antibiotische Therapie bei Erwachsenen kann oral in leichten Fällen ohne Risikofaktoren mit Amoxicillin ± Beta-Lactama-

se-Hemmer (BLI) begonnen werden. Bei Allergie oder schweren Verläufen erfolgt die Initialtherapie mit einem Cephalosporin (Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil), einem Makrolid, Telithromycin oder alternativ Levofloxacin oder Moxifloxacin. Die Fluorchinolone sind nicht für die akute Otitis media im Erwachsenenalter zugelassen. Es muss ein Off-Label-Use dokumentiert werden. Als Therapiedauer werden 5 bis 10 Tage empfohlen.

Die *Otitis media chronica* tritt als Folge von Tubenventilationsstörungen auf. Bei der chronischen Form überwiegen als Erreger *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und Anaerobier. Dies wird bei der Empfehlung zur empirischen antiinfektiven Therapie mit Ceftazidim oder Cefepim, Piperacillin/Tazobactam oder Ciprofloxacin bzw. Levofloxacin berücksichtigt. Cephalosporine und Fluorchinolone werden gegebenenfalls mit Clindamycin kombiniert. Von den genannten Substanzgruppen stehen nur die Fluorchinolone und Clindamycin in der oralen Form zur Verfügung. Eine zusätzliche antibio-

tische bzw. antientzündliche Lokaltherapie unterstützt den Heilungsprozess, sehr häufig ist allerdings eine chirurgische Sanierung insbesondere bei Knochenbeteiligung notwendig.

Otitis externa diffusa

Die Otitis externa diffusa wird meist durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., Streptokokken oder Staphylokokken hervorgerufen. Neben einer Spülung oder Reinigung des Gehörganges und einer lokalen antibiotischen und antientzündlichen Behandlung wird eine systemische Antibiotika-Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Ceftazidim, Ciprofloxacin oder Levofloxacin empfohlen.

*Edition Arzneimitteltherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005

Prof. Dr. med. Friedrich Vogel, Med. Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim/Taunus, E-Mail: f.vogel@kliniken-mtk.com
Dr. med. Klaus-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Klinikum Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim, E-Mail: bodmanns_world@t-online.de

Tab. 1. Kalkulierte Initialtherapie von Ohrinfektionen (EG = Empfehlungsgrad)

Diagnose	Häufigste Erreger	Initialtherapie	Therapiedauer	EG
Otitis media acuta	Streptococcus pneumoniae	Cefuroxim-Axetil, Loracarbef	5 bis 10 Tage	A
	Haemophilus influenzae	Cefpodoxim-Proxetil		A
	Streptococcus pyogenes	Amoxicillin ± Bli		A
	Staphylococcus aureus	Makrolide		A
	Moraxella catarrhalis	Telithromycin Levofloxacin, Moxifloxacin		A A
Otitis media chronica	Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim ± Clindamycin	Etwa 5 Tage	A
	Staphylococcus aureus	Cefepim		
	Anaerobier	Piperacillin/Tazobactam Ciprofloxacin, Levofloxacin ± Clindamycin		
Otitis externa diffusa	Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim	Etwa 7 Tage	A
	Proteus spp.	Cefepim		
	Streptococcus pyogenes	Piperacillin/Tazobactam		
	Staphylococcus aureus	Ciprofloxacin, Levofloxacin		
Otitis externa maligna	Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin, Levofloxacin oder Piperacillin oder Ceftazidim oder Cefepim oder Imipenem/Cilastatin, Meropenem jeweils ± Aminoglykosid	Bis zu 6 Monate (Sequenztherapie)	A
		A		
		A		
		A		
		A		
Mastoiditis	Streptococcus pneumoniae	Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure	Etwa 7 Tage	A
	Streptococcus pyogenes	Clavulansäure		A
	Haemophilus influenzae	Cefuroxim, Cefotiam		A
	Staphylococcus aureus	Cefotaxim, Ceftriaxon		A
	Pseudomonasaeruginosa	Ceftazidim		A
	Proteus mirabilis	Cefepim		A
		Piperacillin/Tazobactam Levofloxacin, Moxifloxacin Ertapenem		A A A
Perichondritis	Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus	Piperacillin/Tazobactam	Etwa 10 Tage	A
		Ceftazidim		A
		Cefepim		A
		Imipenem/Cilastatin, Meropenem Ciprofloxacin, Levofloxacin		A A
Gehörgangsfurunkel	Staphylococcus aureus	Flucloxacillin, Dicloxacillin	Etwa 10 Tage	B
		Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil		
		Cefuroxim-Axetil, Loracarbef		
		Cefpodoxim-Proxetil		
		Amoxicillin/Clavulansäure		

Otitis externa maligna

Bei Patienten mit Abwehrschwäche (gehäuft bei älteren männlichen Diabetikern) kann es zur Ausbreitung einer Otitis externa mit einem Übergreifen auf Knochenstrukturen kommen. Erreger dieser Otitis externa maligna ist immer Pseudomonas aeruginosa. Eine Initialtherapie sollte daher mit Ciprofloxacin, Levofloxacin, Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Imipenem/Cilastatin oder Meropenem begonnen werden. Bei Nicht-Ansprechen einer Monotherapie wird mit einem Aminoglykosid möglichst in der Einmal-Dosierung kombiniert.

Mastoiditis

Bei fortgeleiteter Otitis media kann die Entzündung auf die Schleimhäute des Processus mastoideus übergreifen. Als Erreger der Mastoiditis kommen daher ursächlich die Erreger in Betracht, die bereits die Primärinfektion verursacht haben. Es sind dies in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli und Proteus mirabilis. Eine chirurgische Sanierung ist zwingend notwendig.

Für die initiale kalkulierte Therapie steht eine große Auswahl an Substanzen zur Verfügung: Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Cefuroxim, Cefotiam, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepim, Levofloxacin, Moxifloxacin, Piperacillin/Tazobactam oder Ertapenem. Die Antibiotika-Therapie wird nach dem Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik korrigiert. Die Therapiedauer beträgt etwa 1 Woche.

Ohr-Perichondritis

Die häufigsten Erreger von Infektionen der Knorpelhaut im Ohrbereich sind Pseudomonas aeruginosa und Staphylococcus aureus. In schweren Fällen ist eine stationäre Behandlung erforderlich. Mittel der Wahl sind Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem/Cilastatin oder Meropenem. Alternativ kommen Ciprofloxacin, Ceftazidim oder Levofloxacin in Frage.

Gehörgangsfurunkel

Das Gehörgangsfurunkel wird in der Regel durch Staphylococcus aureus verursacht. Antibiotika der Wahl sind daher Penicillinase-feste Penicilline wie die oralen Cephalosporine mit Staphylokokken-Wirksamkeit (Cefaclor, Cefuroxim-Axetil, Cefalexin, Cefradroxil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil) und Amoxicillin/Clavulansäure, Flucloxacillin oder Dicloxacillin.

Infektionen der Nase und deren Komplikationen (Tab. 2)

Rhinitis

Die Rhinitis wird in der Regel durch Viren verursacht. Sekundärinfektionen können durch Pneumokokken, Haemophilus influenzae oder Streptococcus pyogenes entstehen. Die Rhinitis ist eine der häufigsten Infektionen im HNO-Bereich und wird von den Patienten in den meisten Fällen nicht als Anlass zur Arztvisite genommen.

Die Rhinitis wird symptomatisch behandelt, eine antibiotische Therapie ist meist nicht erforderlich. Der weit verbreitete häufige Einsatz von Antibiotika

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 2. Kalkulierte Initialtherapie von Naseninfektionen (EG = Empfehlungsgrad)

Diagnose	Bakterielle Erreger	Kalkulierte Initialtherapie	Therapiedauer	EG	
Purulent bakterielle Sinusitis	Streptococcus pneumoniae	Amoxicillin ± BLI	5–10 Tage	A	
	Haemophilus influenzae	Cefuroxim-Axetil, Loracarbef		A	
	Moraxella catarrhalis	Cefpodoxim-Proxetil			
	Staphylococcus aureus	Clarithromycin, Azithromycin		A	
	Streptococcus pyogenes	Levofloxacin, Moxifloxacin		A	
	Anaerobier	Telithromycin		A	
		Dentogene Ursache: Clindamycin			
Chronische Sinusitis	Staphylococcus aureus	Amoxicillin/Clavulansäure,	14 Tage	A	
	Streptococcus pneumoniae	Ampicillin/Sulbactam		A	
	Haemophilus influenzae	Cefuroxim-Axetil, Loracarbef		A	
	Enterobakterien	Levofloxacin, Moxifloxacin			
	Anaerobier	Dentogene Ursache: Clindamycin			
	In Einzelfällen:				
	Pseudomonas aeruginosa				
Pilze					
	Häufig Mischinfektionen!				
Sinusitis mit orbitalen Komplikationen	Staphylococcus aureus	Piperacillin/Tazobactam		C	
	Streptococcus pneumoniae	Amoxicillin/Clavulansäure,			
	Haemophilus influenzae	Ampicillin/Sulbactam			
	Moraxella catarrhalis	Cefotaxim, Ceftriaxon ±			
	Klebsiella pneumoniae	Clindamycin oder Metronidazol			
	Pseudomonas aeruginosa	Imipenem/Cilastatin, Meropenem			
	Anaerobier	Ertapenem			
	In schweren Fällen + Aminoglykosid oder Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin				
Orbitalphlegmone	Staphylococcus aureus	Piperacillin/Tazobactam	Operation	C	
	Streptococcus pneumoniae	Amoxicillin/Clavulansäure,			
	Haemophilus influenzae	Ampicillin/Sulbactam			
	Moraxella catarrhalis	Cefotaxim, Ceftriaxon ±			
	Klebsiella pneumoniae	Clindamycin oder Metronidazol			
	Pseudomonas aeruginosa	Imipenem/Cilastatin, Meropenem			
	Anaerobier	Ertapenem			
	In schweren Fällen + Aminoglykosid oder Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin				
Stirnbein-osteomyelitis	Staphylococcus aureus	Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/	Etwa 6 Wochen	B	
	Streptococcus pneumoniae	Clavulansäure			
	Haemophilus influenzae	Flucloxacillin, Oxacillin			
	Pseudomonas aeruginosa	Cefuroxim, Cefotiam +			
		Clindamycin oder Metronidazol			
	In schweren Fällen + Aminoglykosid oder Ciprofloxacin, Levofloxacin				
Nasenfurunkel	Staphylococcus aureus	Flucloxacillin, Dicloxacillin	Etwa 1 Woche	C	
		Cefaclor		C	
		Amoxicillin/Clavulansäure		C	

ist insbesondere wegen des Risikos einer Resistenzentwicklung und dem Auftreten möglicher Nebenwirkungen abzulehnen. Der Einsatz von Antibiotika ist nur bei Risikopatienten, Säuglingen und Kleinkindern erwägenswert. Zum Einsatz kommen Phenoxymethylpenicillin, Cefuroxim-Axetil, Loracarbef und Makrolide oder Telithromycin in Form einer Kurzzeittherapie.

Akute Sinusitis

Bei viral-katarrhalischer Ursache werden in der Regel leichte Verlaufsformen beobachtet, bei bakteriell-purulenter Ursache leichte (selten), mittlere (häufig) und schwere (selten) Verlaufsformen. Neben einer möglichen antiinfektiven Therapie sollte immer symptomatisch behandelt werden, beispielsweise durch abschwellende Nasentropfen oder Se-

kreolytika. Eine Spülung der Kieferhöhlen ist manchmal sinnvoll.

Die Entzündung der Nasennebenhöhlenschleimhaut erfolgt primär immer durch eine Virusinfektion. In 20 bis 30 % der Fälle kommt es nach einer Latenzzeit von 7 bis 10 Tagen zu einer eitrigen Sinusitis. Die akute purulente Sinusitis findet sich nach neuesten epidemiologischen Studien in 12,8 Millionen Fällen pro Jahr in Deutschland. Die chronische Sinusitis ist in 20 % der Gesamtzahlen mit 3,2 Millionen Behandlungsfällen vertreten. Eine Sinusitis maxillaris kann auch dentogen durch Wurzelspitzengranulome oder penetrierendes Zahnfüllmaterial verursacht werden. Ihr Anteil an der Gesamtzahl der Behandlungsfälle ist sehr gering. Bei nosokomialen Sinusitiden durch Verlegung der Nasennebenhöhlenostien durch den Tubus muss an das Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie gedacht und entsprechend behandelt werden.

Purulent-bakterielle Sinusitis

Häufigste Erreger der akuten purulenten Sinusitis sind Streptococcus pneumoniae (35 %), Haemophilus influenzae (20 %) und deren Mischinfektionen (10 %). In seltenen Fällen (unter 5 %) liegen Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes und Anaerobier der Mundflora vor.

Die Antibiotika-Therapie kann oral mit einem Beta-Lactam-Antibiotikum wie Amoxicillin ± BLI, Cefuroxim-Axetil oder Loracarbef, einem Makrolid (z. B. Clarithromycin, Azithromycin), Levofloxacin, Moxifloxacin oder Telithromycin durchgeführt werden. Alternativ kann auch Doxycyclin verordnet werden.

Eine Therapie der akut-eitrigten Sinusitis sollte nach neuesten Überlegungen Risiko-gestuft erfolgen. Bei der viralen Rhinosinusitis ist die Therapie symptomatisch. Bei der einfachen purulenten Sinusitis beim jüngeren Patienten ohne Komorbidität sowie bei Kindern sollte die Primärtherapie mit Amoxicillin oder bei Allergie alternativ mit Telithromycin oder im Alter über 18 Jahren mit Fluorchinolonen durchgeführt werden.

Bei älteren Patienten über 65 Jahre und/oder Risikofaktoren kardialer oder pulmonaler Natur sollte zur Reduzierung zu erwartender Komplikationen primär mit Fluorchinolonen der Gruppe 3/4 oder alternativ Beta-Lactam-geschützten Aminopenicillinen, Telithromycin, Clarithromycin oder Oralcephalosporinen (Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefpodoxim-Proxetil) behandelt werden.

Chronische Sinusitis

Bei der chronischen Sinusitis (Krankheitsdauer > 8 Wochen oder mehr als 4 Episoden pro Jahr mit verbleibender Restsymptomatik im entzündungsfreien Intervall) sind neben den Leitkeimen der akut-eitrigen Sinusitis besonders *Staphylococcus aureus*, verschiedene *Enterobacteriaceae*, seltener *Pseudomonas aeruginosa* als auch Anaerobier der Mundflora zu bedenken. Die kalkulierte Initialtherapie entspricht der der akuten eitrigen Sinusitis, wobei schon die Primärtherapie Inhibitor-geschütztes Amoxicillin, Cephalosporine der Gruppe 2, Telithromycin oder Levofloxacin bzw. Moxifloxacin erfordert.

Die permanente Basissymptomatik ist der Behandlung mit topischen Corticoiden zugänglich. In besonderen Fällen ist eine chirurgische Behandlung erforderlich.

Sinusitis mit orbitalen Komplikationen

Eine abszedierende Sinusitis chronica oder acuta mit orbitalen Komplikationen erfordert bei Erwachsenen immer einen chirurgischen Eingriff. Leitkeime sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und Anaerobier. Eine Antibiotika-Therapie sollte zumindest initial immer parenteral erfolgen. Empfohlen werden Inhibitor-geschützte Acylamino- und Aminopenicilline (Piperacillin/Tazobactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) oder die Carbapeneme Imipenem/Cilastatin, Meropenem und Ertapenem.

Bei Einsatz von Cefotaxim oder Ceftriaxon sollte möglichst mit Clindamycin oder Metronidazol kombiniert werden. In schweren Fällen wird zusätzlich ein Aminoglykosid oder Fluorchinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) gegeben. Die Sequenztherapie mit Moxifloxacin ist bei der Sinusitis mit orbitalen Komplikationen eine ausgezeichnete Therapieoption. Die Therapiedauer beträgt etwa 1 Woche.

Orbitalphlegmone

Die Orbitalphlegmone ist die schwerste Form der Sinusitis mit orbitalen Komplikationen. Die orbitale Phlegmone ist eine akute Weichgewebeeinfektion der Augenhöhle. Meist handelt es sich um eine fortgeleitete Infektion der Nasennebenhöhlen, vereinzelt sind dentale oder intrakranielle Infektionen der Ausgangspunkt. In selteneren Fällen können auch Traumen, operative Eingriffe oder eine Dakryozystitis die Ursache sein. Wegen einer möglichen intrakraniellen Ausbreitung der Infektion besteht akute Lebensgefahr. Ein Fortschreiten der Infektion führt zur Ausbildung von Abszessen und einer Osteomyelitis, eine Erblindung ist möglich. Als Erreger kommen meist Bakterien, seltener Pilze in Frage. Bakterielle Mischinfektionen sind häufig. Leitkeime sind *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und Anaerobier. Eine Antibiotika-Therapie sollte zumindest initial immer parenteral erfolgen.

Empfohlen werden Inhibitor-geschützte Acylamino- und Aminopenicilline (Piperacillin/Tazobactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam) oder die Carbapeneme Imipenem/Cilastatin, Meropenem und Ertapenem. Bei Einsatz von Cefotaxim oder Ceftriaxon sollte möglichst mit Clindamycin oder Metronidazol kombiniert werden. Die Therapiedauer beträgt etwa 2 Wochen. In schweren Fällen wird zusätzlich ein Aminoglykosid oder Fluorchinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) gegeben.

Stirnbeinosteomyelitis

Fortgeleitete Infektionen mit Knochenbefall des Stirnbeins werden meist durch *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* oder *Pseudomonas* verursacht. Es besteht immer die Indikation zur Operation. Die antimikrobielle Behandlung der Stirnbeinosteomyelitis erfolgt initial mit einem Aminopenicillin/BLI (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure) einem Isoxazolylpenicillin wie Flucloxacillin oder Oxacillin, Cefuroxim oder Cefotiam gegebenenfalls in Kombination mit Clindamycin oder Metronidazol und bei Verdacht auf *Pseudomonas* auch mit Ciprofloxacin oder Levofloxacin.

In schweren Fällen werden Beta-Lactam-Antibiotika mit einem Aminoglykosid oder Fluorchinolon kombiniert. Die Behandlung erfolgt über einen Zeitraum von etwa 6 Wochen.

Eine mikrobiologische Diagnostik des Punktionsmaterials aus dem Sinus, des Sekrets der chirurgischen Drainage und das Anlegen von Blutkulturen sind unbedingt erforderlich. Nach dem Erhalt des mikrobiologischen Untersuchungsergebnisses sollte eine gezielte Therapie durchgeführt werden.

Nasenfurunkel

Der Erreger ist ausschließlich *Staphylococcus aureus*. In schwerer Form ist eine stationäre Behandlung wegen der Gefahr der Thrombose der V. angularis mit fortgeleiteter Sepsis zum Sinus cavernosus erforderlich. Neben der möglichen chirurgischen Therapie der V. angularis (Unterbindung) ist die Behandlung mit Beta-Lactamase-stabilen Substanzen wie Flucloxacillin, Dicloxacillin, Cefaclor oder Amoxicillin/Clavulansäure zu empfehlen, falls notwendig in parenteraler Form (Flucloxacillin, Oxacillin, Cefazolin, Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure).

Infektionen des Halses und der Mundregion (Tab. 3)

Epiglottitis acuta

Eine akute Epiglottitis tritt vornehmlich bei Kindern, seltener bei Erwachsenen auf. Meist handelt es sich um ein akutes, schweres Krankheitsbild mit rascher Progredienz, das wegen der Gefahr einer Obstruktion einer sofortigen stationären intensivmedizinischen Überwachung mit der Möglichkeit einer Intubation oder Tracheotomie bedarf. Bei Erwachsenen kommen als Erreger *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* Typ B, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und sehr selten *Haemophilus parainfluenzae* vor. Zur kalkulierten Therapie werden Cephalosporine wie Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim oder Cefotiam empfohlen. In Frage kommt auch Inhibitor-geschütztes Ampicillin oder Amoxicillin. Die Erkrankung ist heute wegen der Immunisierung gegen *Haemophilus influenzae* Typ B selten geworden.

Tonsillitis acuta

Die Entzündung der Tonsillen wird sehr häufig je nach Literatur zwischen 50 bis 90 % durch Viren verursacht. Die purulent-bakterielle Form liegt zwischen 10 bis 50 %. Die häufigsten Erreger sind Beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, die auch Scharlach verursachen können. Der Unterschied liegt in der Toxinbildung, so dass die Diagnose nur klinisch erfolgen kann.

Heute findet eine Inflation der Scharlach-Diagnose statt, die nicht gerechtfertigt ist. Sie hat lediglich den Grund, die Mütter der Kinder zum Gebrauch der Antibiotika zu animieren.

Ein Rachenabstrich kann durchgeführt werden, ist jedoch nicht wichtig, da jedes gebräuchliche Antibiotikum gegen Streptokokken der Gruppe A wirksam ist. Wichtig sind Therapieversager (10 bis 20 %), bei denen an *Haemophilus influenzae* gedacht werden muss und die eine entsprechende Antibiose erfordern. Eine inadäquate Therapie führt in seltenen Fällen zur Ausbildung des rheumatischen Fiebers oder einer Post-

Tab. 3. Kalkulierte Initialtherapie von Hals-, Mund-, Racheninfektionen (EG = Empfehlungsgrad)

Diagnose	Häufigste Erreger	Initialtherapie	Therapiedauer	EG
Epiglottitis	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Cefuroxim, Cefotiam	Etwa 10 Tage	B
	<i>Haemophilus influenzae</i> Typ B <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Cefotaxim, Ceftriaxon Aminopenicillin/BLI		
Tonsillitis acuta	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Phenoxymethylpenicillin	10 Tage	A
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefuroxim-Axetil, Loracarbef Amoxicillin Clarithromycin, Azithromycin Telithromycin	5 Tage	A A A A
Peritonsillarabszess	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Cefazolin oder	1 bis 2 Tage, dann orale Sequenztherapie	C
	Staphylokokken Anaerobier	Cefuroxim, Cefotiam jeweils + Clindamycin Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin Telithromycin Sequenztherapie mit Phenoxymethylpenicillin		
Mundbodenphlegmone	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Ampicillin/BLI, Amoxicillin/ Clavulansäure	Etwa 10 Tage	C
	<i>Staphylococcus aureus</i> Anaerobier	Clindamycin Benzylpenicillin oder Cefazolin oder Cefuroxim, Cefotiam jeweils + Clindamycin Ertapenem		
Sialadenitis	Staphylokokken Streptokokken Anaerobier (seltener)	Meist viral Cefazolin Cefuroxim, Cefotiam Clindamycin Ampicillin/BLI, Amoxicillin/ Clavulansäure	5 bis 8 Tage	C
Diphtherie	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Benzylpenicillin		A
		Erythromycin		A

Streptokokken-Nephritis. Daher muss jede Streptokokken-Infektion der Tonsillen ausreichend antibiotisch behandelt werden. Die antiinfektive Therapie kann oral mit Phenoxymethylpenicillin erfolgen, wobei es jedoch in 10 bis 30 % der Fälle zu Therapieversagern kommt. Als Ursachen hierfür werden vor allem unzureichende Compliance, Streptokokken-Penicillintoleranz, das Vorkommen von *Haemophilus influenzae* oder der so genannte „Badewanneneffekt“ durch simultan vorkommende Beta-Lactamase-produzierende Saprophyten diskutiert. Bei Therapieversagern bieten sich Cephalosporine wie Cefuroxim-Axetil, Loracarbef oder Cephalosporine Gruppe 3, Makrolide, Telithromycin oder

Amoxicillin an. Tritt nach Amoxicillin ein Hautausschlag auf, handelt es sich um eine Mononukleose und damit um den Beweis einer Fehldiagnose der eitrigen Tonsillitis.

Die Therapiedauer sollte bei Penicillin 10 Tage nicht unterschreiten (Compliance sicherstellen!), bei Cephalosporinen und Aminopenicillinen ist eine erfolgreiche Therapie über 5 Tage durch Studien gesichert. Eine große Studie der DGPI mit Cephalosporinen und Makroliden mit über 5 000 Patienten (Kindern) hat gezeigt, dass bei den oben genannten Substanzen einschließlich der Makrolide die 5-Tages-Therapie einer Therapie mit Phenoxymethylpenicillin über 10 Tage äquivalent ist.

Peritonsillarabszess

Bei Infektionen des Bindegewebes der oberen Mandelbucht liegt häufig eine aerob-anaerobe Mischinfektion vor. Neben *Streptococcus pyogenes* werden auch Staphylokokken und Anaerobier nachgewiesen. Wegen der möglichen Streuung mit septischen Fernmetastasen oder auch einer lokalen Abszessbildung ist die peri- und postoperative Behandlung indiziert, und zwar primär intravenös mit den Cephalosporinen der Gruppe 1 oder 2 (Cefazolin, Cefuroxim, Cefotiam) in Kombination mit Clindamycin. Eine weitere Therapieoption besteht in der Gabe von Aminopenicillinen/BLI (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure), Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin.

Als Sequenztherapie kann am 2. oder 3. Tag mit der üblichen oralen Tonsillitisbehandlung – Phenoxyethylpenicillin, Cephalosporine, Ketolide, Makrolide – begonnen werden.

Mundbodenphlegmone

Die Mundbodenphlegmone ist häufig eine odontogene Infektion. Sie wird obligat chirurgisch durch Sanierung des Ausgangsherds der Infektion behandelt. Häufigste Erreger sind *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* und Anaerobier. Die empirische antibiotische Initialtherapie sollte zumindest initial parenteral erfolgen.

Sie kann mit Clindamycin oder einem Aminopenicillin/BLI (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure) erfolgen. Alternativ können Benzylpenicillin oder Cephalosporine der Gruppe 1 oder 2 (Cefazolin, Cefuroxim, Cefotiam) jeweils in Kombination mit Clindamycin eingesetzt werden. Die weitere antibiotische Therapie sollte sich an dem Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik orientieren. Die Therapiedauer sollte 10 Tage nicht überschreiten.

Sialadenitis (Glandula submandibularis, Glandula parotis)

Sialadenitiden sind insgesamt häufige Erkrankungen, die aber oft nur mit leichten Krankheitsbildern einhergehen. Haupterreger sind neben einer viralen Ursache (meist Mumps- oder Parainfluenza Viren) bei Erwachsenen eher Staphylokokken und Streptokokken, seltener Anaerobier. Bakterielle Infektionen kommen vorzugsweise bei stationär behandelten, älteren oder mangelernährten Patienten vor. Schwere bakterielle Infektionen der Speicheldrüsen und Kopfspeicheldrüsen müssen intravenös antibiotisch behandelt werden. Die Therapie erfolgt mit Cephalosporinen der Gruppe 1 oder 2 (Cefazolin, Cefuroxim, Cefotiam), Clindamycin oder Inhibitor-geschützten Aminopenicillinen (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure).

Diphtherie

Die Diphtherie wird durch das *Corynebacterium diphtheriae* verursacht, ein grampositives Stäbchenbakterium, das durch die Produktion von Toxinen ein besonders schweres Krankheitsbild verursachen kann.

Eine Grundimmunisierung mit dem Diphtherie-Toxoid wird bereits im frühen Kindesalter empfohlen. Eine Auffrischungsimpfung ist etwa alle 10 Jahre notwendig, wird aber nicht konsequent durchgeführt. In Deutschland beträgt die Häufigkeit weniger als 10 Fälle pro Jahr, kleinere Epidemien sind möglich. Es besteht bei Krankheit und Tod eine Meldepflicht. Bereits bei Verdacht auf Diphtherie ist eine sofortige Einweisung in das Krankenhaus und die Isolierung des Patienten erforderlich. Die mikrobiologische Diagnostik durch ein Direktpräparat (Abstrich unter der Pseudomembran) und eine Kultur ist zwingend vorgeschrieben. Die Therapie erfolgt gezielt mit parenteral appliziertem Erythromycin oder Benzylpenicillin und der umgehenden Applikation eines Diphtherie-Antitoxins. Bei persistierender Erkrankung wird eine Tonsillektomie durchgeführt.

Literatur

In der Originalpublikation: Edition Arzneimitteltherapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Asymptomatische Bakteriurie

Zielgruppen für Screening und Therapie

Zusammenfassung der Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA)

Eine asymptomatische Bakteriurie ist bei Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für eine Pyelonephritis und bei Patienten nach einer transurethralen Prostataresektion mit einem erhöhten Risiko für Bakteriämie oder Sepsis assoziiert. Ein Screening und gegebenenfalls eine Behandlung ist bei diesen Personengruppen indiziert. Bei anderen Patientengruppen, zum Beispiel Diabetikern, Patienten mit Rückenmarkverletzungen oder Dauerkatheter-Trägern, sind Screening und Therapie überflüssig. Dies sind die wichtigsten Aussagen der neuen Richtlinien der Infectious Diseases Society of America zum Management der asymptomatischen Bakteriurie. Die Leitlinie wurde in *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:643–54 veröffentlicht.

Arzneimitteltherapie 2005;23:296–9.

Leitlinien sind systematische, anhand wissenschaftlicher Evidenz und Praxiserfahrung erarbeitete Empfehlungen, die als normativ verbindlich angesehen werden, aber im individuellen Fall bei entsprechender Begründung ärztlichen Handlungsspielraum lassen. Für die Diagnose und Therapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Erwachsenen hat jetzt die Infectious Diseases Society of America (IDSA) neue Leitlinien publiziert. Basis für die Empfehlungen waren methodisch einwandfrei angelegte englischsprachige Publikationen und Studien zu diesem Thema, die mithilfe einer systematischen Literaturrecherche in der Pubmed-Bibliothek und zusätzlicher Expertenbefragung ermittelt und ausgewertet wurden. Die gegebenen Empfehlungen wurden entsprechend der Evidenz-Stärke bzw. Evidenz-Qualität bewertet (siehe **Kasten**).

Definition und Diagnose

Unter einer asymptomatischen Bakteriurie versteht man allgemein das Vorhandensein von $\geq 10^5$ Erregern/ml in Urinproben von Personen, die keine Symptome einer Harnwegsinfektion haben. Da vor allem jüngere Frauen häufiger vorübergehende Bakteriurien aufweisen, sollte bei der Diagnosestel-

lung geschlechtsspezifisch vorgegangen werden.

Die *Empfehlungen* der IDSA:

- Bei asymptomatischen Frauen liegt eine Bakteriurie vor, wenn aus zwei konsekutiven Urinproben (gewonnen im Abstand von einigen Tagen) der gleiche Bakterienstamm mit einer Erregerzahl von $\geq 10^5$ Erregern/ml isoliert werden kann (B-II).
- Bei asymptomatischen Männern wird eine Bakteriurie diagnostiziert, wenn in einer sauberen Harnprobe ein Bakterienstamm mit einer Zahl von $\geq 10^5$ Erregern/ml vorliegt (B-III).
- Bei asymptomatischen Männern und Frauen liegt eine Bakteriurie vor, wenn eine Probe von Katheter-Harn mehr als 10^2 /ml Erreger eines Bakterienstamms aufweist (A-II).
- Eine gleichzeitig vorliegende Pyurie, also der Nachweis einer erhöhten Anzahl von polymorphkernigen Leukozyten im Urin als Hinweis auf eine Entzündungsreaktion im Harntrakt, ist keine Indikation für eine antibakterielle Behandlung (A-II).

Prävalenz

Insgesamt ist eine asymptomatische Bakteriurie häufig, die Prävalenz schwankt jedoch stark in Abhängigkeit

von Alter und Geschlecht sowie dem Vorliegen von Erkrankungen des Urogenitaltrakts. So steigt die Prävalenz von etwa 1 % bei Schulmädchen auf mehr als 20 % bei gesunden Frauen über 80 Jahre. Bei jungen Frauen hängt das Vorhandensein von Bakterien im Urin stark von der sexuellen Aktivität ab. So ergab eine Studie eine Prävalenz von 4,6 % bei prämenopausalen verheirateten Frauen, aber nur von 0,7 % bei Nonnen in vergleichbaren Alter. Schwangere haben in der Regel keine erhöhten Bakteriurie-Raten. Anfälliger sind dagegen Diabetikerinnen (8 bis 14 %), wobei die Inzidenz mit der Erkrankungsdauer und den Komplikationen korreliert.

Eine asymptomatische Bakteriurie bei gesunden jungen Männern ist sehr selten. Erst ab einem Alter von über 60 Jahren steigt die Inzidenz, parallel zum Prävalenzanstieg der Prostatahyperplasie. Männer über 75 Jahre haben in bis zu 15 % der Fälle eine Bakteriurie, wobei hier Diabetiker kein erhöhtes Risiko tragen.

Geschlechtsunspezifisch sind dagegen die erhöhten Prävalenzen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen zum

Bericht:

Dr. Barbara Kreutzkamp, Stefan-George-Ring 57, 819292 München

Tab. 1. Kategorisierung der IDSA-Empfehlungen

Kategorie/ Empfehlungsgrad	Definition
I. Evidenz-Stärke der Empfehlung	
A	Hohe Evidenz, diese Maßnahme sollte in der Praxis immer angeboten/durchgeführt werden
B	Mittlere Evidenz, diese Maßnahme sollte im Allgemeinen angeboten/durchgeführt werden
C	Mangelnde Evidenz für eine Empfehlung, optionale Maßnahme
D	Mittlere Evidenz gegen eine Durchführung der Maßnahme, sollte im Allgemeinen nicht angeboten werden
E	Hohe Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme, sollte niemals angeboten/durchgeführt werden
II. Evidenz-Qualität	
I	Evidenz aus einer oder mehreren randomisierten, kontrollierten Studie(n)
II	Evidenz aus einer oder mehreren sauber geplanten klinischen Studie(n) ohne Randomisierung, einer Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie (möglichst mit mehr als einem Studienzentrum), herausragenden Ergebnissen aus unkontrollierten Studien
III	Empfehlungen von anerkannten Experten, aufgrund von klinischer Erfahrung oder deskriptiven Studien oder Empfehlungen von Expertengremien

Beispiel neurologischer Natur oder bei katheterisierten Patienten. Bei kurzfristig verweilenden Kathetern steigt die Bakteriurie-Rate pro Kathetertag um 2 bis 7%. Patienten mit Dauerkathetern dürften zu praktisch 100% eine Bakteriurie aufweisen. Bei Patienten mit Wirbelsäulenverletzungen liegt die Rate bei über 50%, bei Patienten unter Dialyse bei 28%. In Pflegeheimen sind mehr als 50% der älteren Frauen und bis zu 40% der älteren Männer, vor allem bei Vorliegen von neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen, betroffen.

Mikrobiologie

Als Erreger dominiert bei Frauen mit einer asymptomatischen Bakteriurie *Escherichia coli*, wobei die Stämme allerdings weniger virulent sind als *E. coli*-Stämme von Frauen mit einer unkomplizierten bakteriellen Zystitis. Relativ häufig werden außerdem andere Enterobakterien wie *Klebsiella pneumoniae* sowie Koagulase-negative Staphylokokken, Enterokokken-Spezies, Gruppe B-Streptokokken und *Gardnerella vaginalis* isoliert.

Bei Männern finden sich neben Koagulase-negativen Staphylokokken zusätzlich auch Enterokokken-Spezies. Bei neurologischen Patienten sowie älteren

Heimbewohnern findet sich bei Frauen wiederum *E. coli* am häufigsten. Bei Männern kommen hier zusätzlich *Proteus mirabilis* vor, bei Dauerkatheträgern findet sich in der Regel eine ganze Palette verschiedener Erreger.

Management bei prämenopausalen Frauen

Kurz- und Langzeitstudien an nicht-schwangeren prämenopausalen Frauen mit einer asymptomatischen Bakteriurie ergaben ein leicht erhöhtes Risiko für eine symptomatische bakterielle Harnwegsinfektion innerhalb einer Woche beziehungsweise innerhalb eines Monats. In einer 15-jährigen Follow-up-Studie hatten Frauen mit einer asymptomatischen Bakteriurie ebenfalls ein erhöhtes Risiko für symptomatische Harnwegsinfekte und eine Pyelonephritis. Gefahren für ein vermehrtes Auftreten schwerer Erkrankungen wie Hypertonie, chronischer Nierenerkrankungen oder Urogenitaltumoren gehen von einer asymptomatischen Bakteriurie jedoch nicht aus.

In einer prospektiven, kontrollierten Studie mit einer einwöchigen Behandlung mit Nitrofurantoin oder Placebo war die Bakteriurie-Rate bei den Frauen unter dem Antiinfektivum nach sechs

Monaten geringer als bei den Frauen unter Placebo, nicht mehr jedoch nach einem Jahr. Auch die Episodenzahl symptomatischer Infekte war nach einem Jahr in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Empfehlung der IDSA: Bei prämenopausalen, nicht-schwangeren Frauen ist ein Screening auf eine asymptomatische Bakteriurie sowie eine Behandlung nicht indiziert (A-I).

Management bei Schwangeren

Schwangere mit einer asymptomatischen Bakteriurie haben im Vergleich zu Schwangeren ohne Bakteriurie ein 20- bis 30fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pyelonephritis während der Schwangerschaft. Auch steigt das Risiko für eine Frühgeburt und ein niedriges Geburtsgewicht. In mehreren vergleichenden klinischen Studien ergab sich konsistent eine Risikoreduktion für eine Pyelonephritis von 20 bis 35% auf 1 bis 4% unter einer antibakteriellen Therapie. In Metaanalysen wurde außerdem ein protektiver Effekt einer antimikrobiellen Behandlung auf Frühgeburt und niedriges Geburtsgewicht gefunden. Eingesetzt wurden in den (meist bereits in den 60er und 70er Jahren durchgeführten) Studien überwiegend Nitrofurantoin und Sulfonylharnstoffe.

Die überzeugenden Ergebnisse der Studien haben zur Implementierung eines Screenings und gegebenenfalls einer Therapie der asymptomatischen Bakteriurie bei Schwangeren in praktisch allen entwickelten Ländern geführt, wodurch die Inzidenz einer Pyelonephritis bei Schwangeren deutlich zurückging. Allerdings besteht über die Dauer der Therapie noch Unklarheit. In den Studien, die zur Screening- oder Therapieempfehlung geführt hatten, war jeweils über die gesamte Dauer der Schwangerschaft behandelt worden. In einer Cochrane-Analyse war demgegenüber die Evidenz für eine Einzeldosisbehandlung oder eine Therapie über 3, 4 oder 7 Tage nicht ausreichend für eine entsprechende Empfehlung.

Als Screeningmethode ist die Urinkultur State of the Art, das optimale Screeningintervall ist allerdings nicht bekannt. Eine schwedische Studie ermittelte die 16. Gestationswoche als einen guten Screeningzeitpunkt.

Empfehlungen der IDSA: Schwangere sollten per Urinkultur auf das Vorliegen einer Bakteriurie gescreent werden, und das mindestens einmal in der frühen Schwangerschaft.

Bei positivem Resultat ist eine Behandlung indiziert (A-I). Die Behandlung sollte 3 bis 7 Tage dauern (A-III), nach der Behandlung ist die regelmäßige Überprüfung auf rekurrende Bakteriurie empfehlenswert (A-III). Inwieweit ein nochmaliges Routinescreening bei negativem Kulturbefund im Verlauf der Schwangerschaft wiederholt werden sollte, kann derzeit nicht beurteilt werden.

Diabetikerinnen

Eine asymptomatische Bakteriurie hat bei diabetischen Frauen keinen Einfluss auf das spätere Auftreten zum Beispiel einer symptomatischen Infektion oder die Progression diabetischer Komplikationen, nachgewiesen in Studien über 18 Monate und 14 Jahre. Dementsprechend bringt auch eine Behandlung keine Vorteile für die Frauen, so das Ergebnis einer weiteren Studie

Empfehlung der IDSA: Ein Screening oder eine Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie ist bei Diabetikerinnen nicht indiziert (A-I).

Ältere Personen

Es liegen Studien mit selbstständig lebenden Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen bis in den Bereich über 85 Jahre vor, in denen sich keine negativen Folgen einer asymptomatischen Bakteriurie für den späteren Lebensverlauf feststellen ließen.

Auch bei pflegebedürftigen Heimbewohnern ergab sich kein Unterschied zwischen therapierten und nicht-therapierten Personen mit einer asymptomatischen Bakteriurie im weiteren Verlauf – weder ging die Zahl an symptomati-

schen Infektionen zurück noch reduzierte sich die Inzidenz urogenitaler Symptome. Im Gegenteil: Die Therapie war mit einer gesteigerten Nebenwirkungsrate sowie Reinfektionen assoziiert.

Empfehlungen der IDSA: Screening und Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie ist weder bei selbstständig lebenden älteren Personen (A-II) noch bei pflegebedürftigen Heimbewohnern (A-I) indiziert.

Patienten mit Rückenmarkverletzungen

Patienten mit Rückenmarkverletzungen haben eine hohe Rate an asymptomatischen als auch symptomatischen Bakteriurien. Eine Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie bei nicht-katheterisierten Patienten ergab ein rasches Wiederauftreten der Bakteriurie nach Absetzen der Behandlung bei etwa 80 bis 90 % der Patienten, wobei die Antibiotika-Resistenz der rekurrenden Bakterienstämme teilweise anstieg. Bei Patienten mit einer asymptomatischen Bakteriurie bei intermittierender Katheter-gestützter Blasenentleerung ergab sich gegenüber Placebo kein Effekt einer antimikrobiellen Behandlung auf das Auftreten einer symptomatischen Harnwegsinfektion. Auch in Metaanalysen und Konsensus-Richtlinien zeigte sich lediglich eine Evidenz für die Behandlung von symptomatischen Bakteriurien bei Patienten mit Rückenmarkverletzungen.

Empfehlung der IDSA: Patienten mit Rückenmarkverletzungen und einer asymptomatischen Bakteriurie benötigen keine Behandlung, auch ein Screening ist nicht indiziert (A-II).

Katheterisierte Patienten

Etwa 80 % der Patienten mit einem Kurzzeit-Katheter erhalten Antibiotika – unabhängig vom Vorliegen einer Bakteriurie –, so dass eine Abschätzung der Behandlungsbedürftigkeit einer asymptomatischen Bakteriurie schwierig ist. Insgesamt erscheint eine Behandlung aber nicht zu einer Verbesserung des klinischen Ergebnisses im Vergleich zu

einer Nichtbehandlung zu führen. Das Gleiche gilt bei Vorliegen eines positiven Pilznachweises in der Harnkultur.

Bei Patienten mit Langzeit-Kathetern hatte die Therapie keinen Einfluss auf die Reinfektionsrate, die Behandlung führte vielmehr – wie auch an anderen Patientenkollektiven gezeigt – zu einem Anstieg resistenter Bakterien.

Empfehlungen der IDSA: Eine asymptomatische Bakteriurie oder Fungurie bei Patienten mit einem Dauerkatheter ist weder Screening- noch Therapiebedürftig (A-I). Eine antibiotische Behandlung kann bei asymptomatischen Frauen mit einer Katheter-akquirierten Bakteriurie, die noch 48 Stunden nach Ziehen des Katheters persistiert, erwogen werden (B-I).

Patienten mit operativen Eingriffen an den Harnwegen

Patienten mit einer asymptomatischen Bakteriurie, die sich einer Operation im Urogenitalbereich unterziehen müssen, haben anschließend häufiger eine Bakteriämie oder Sepsis. So trat in einer Studie mit Bakteriurie-Patienten nach einer transurethralen Prostataresektion in bis zu 60 % der Fälle eine Bakteriämie auf. Die Sepsis-Rate wird auf etwa 6 bis 10 % geschätzt.

Retrospektive und prospektive randomisierte Studien belegen den präventiven Effekt einer antimikrobiellen Therapie zum Beispiel bei Männern mit einer transurethralen Prostataresektion. Informationen über andere operative Eingriffe im Urogenitaltrakt sind zwar spärlich, doch birgt sicherlich jeder Eingriff in diesem Bereich, der eine Blutung der Schleimhäute mit sich bringt, potenzielle Gefahren.

Als Zeitpunkt für eine präventive Intervention wurden 72 Stunden vor dem Eingriff diskutiert, möglicherweise ist dieser Zeitraum aber zu lang und es könnte noch vor dem Eingriff zu einer Superinfektion kommen. Weitere Angaben zu diesem Unterpunkt fehlen bisher. Dagegen kann als gesichert gelten, dass bei Patienten ohne anschließende Katheterisierung die antimikrobielle Behandlung unmittelbar nach dem Eingriff

eingestellt werden kann. Ist nach einer Prostataresektion noch ein Katheter nötig, schlagen einige Autoren die Fortführung der antimikrobiellen Behandlung bis zum Ziehen des Katheters vor.

Empfehlungen der IDSA: Screening und Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie kann bei Patienten vor einer transurethralen Resektion der Prostata empfohlen werden (A-I). Dabei gilt im Einzelnen:

- Ein Test auf eine Bakteriurie sollte so durchgeführt werden, dass die Ergebnisse unmittelbar zu einer Therapieeinleitung noch vor dem Eingriff vorliegen (A-III).
- Mit der antimikrobiellen Therapie sollte kurz vor dem Eingriff begonnen werden (A-II).
- Die Behandlung sollte nach dem Eingriff nicht mehr weiter fortgeführt werden, es sei denn, der Patient erhält einen Katheter (B-II).
- Auch bei allen übrigen urologischen Eingriffen, die zu Schleimhautblutungen führen, wird ein Screening und gegebenenfalls eine Therapie empfohlen (A-III).

Immunsupprimierte Patienten

Nierentransplantierte Patienten haben ein hohes Risiko für eine asymptomati-

sche Bakteriurie. Die mittlerweile routinemäßig durchgeführte perioperative und langfristige postoperative antimikrobielle Prophylaxe von Lungenentzündungen und anderen Infektionen schützt die Patienten auch vor einer asymptomatischen oder symptomatischen Bakteriurie. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer asymptomatischen Bakteriurie und dem Überleben des Transplantats wurde nicht beobachtet. Ein schlechtes Anwachsen des Transplantats ist eher mit pathologischen Verhältnissen im Urogenitaltrakt und dem Vorliegen einer symptomatischen Harnwegsinfektion assoziiert als mit einer asymptomatischen Bakteriurie. Damit erscheint auch ein Screening bei diesen Patienten überflüssig. Bei Transplantationen anderer Organe war Bakteriurie bisher kein Thema von kontrollierten Studien. Die Richtlinien zur Infektionsprophylaxe bei Empfängern von Knochenmarkstransplantaten sehen kein Bakteriurie-Screening vor. Bei HIV-Patienten stellt kleineren Studien zufolge die Bakteriurie keine Bedrohung für die Patienten dar.

Empfehlung der IDSA: Für Screening und Behandlung einer asymptomatischen Bakteriurie bei Empfängern von Organtransplantaten kann keine Empfehlung abgegeben werden (C-III).

Noch offene Fragen

Erst durch eine systematische Aufbereitung des vorhandenen Datenmaterials lassen sich offene Fragen, die einer weiteren Abklärung bedürfen, klarer herausstellen. Für die asymptomatische Bakteriurie gehören dazu beispielsweise:

- die klinische und mikrobiologische Bedeutung einer Pyurie bei Schwangeren.
- die optimale Therapiedauer einer antimikrobiellen Behandlung Schwangerer mit einer Bakteriurie,
- Management einer asymptomatischen Bakteriurie bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen,
- der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer präventiven Behandlung bei Bakteriurie-Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen.

AmT – Bücherforum

Leitsymptome

Ein Handbuch für Studenten und Ärzte. Von Annemarie Hehlmann. Urban & Fischer bei Elsevier, München – Jena 2005. 4. Aufl. XVI, XII, 404 Seiten, 56 Tabellen. Kart. € 19,95.

Jede Therapie ist nur so gut wie die vorangegangene Diagnose. Das Erkennen von Leitsymptomen, die Beurteilung des Krankheitswerts sowie der Einsatz der richtigen Diagnostik in der richtigen Reihenfolge sind nicht immer leicht. Das nun in vierter Auflage erschienene Buch „Leitsymptome“ von Annemarie Hehlmann leistet hier für Ausbildung und Praxis wertvolle Dienste. Ohne großen

Schnickschnack werden die häufigsten Leitsymptome, diagnoseweisende Begleitsymptome und Differenzialdiagnosen stichwortartig vorgestellt. Wenn erforderlich, werden wichtige (und komplizierte) Krankheitsbilder noch einmal kurz zusammengefasst. Auch werden, wo die Autorin es für angebracht hält, zusätzlich Warnungen und weitere Hinweise für die Diagnostik grafisch besonders hervorgehoben.

Die Auswahl und die Ausführlichkeit der Darstellung unterliegen natürlich persönlichen Präferenzen, so die Autorin in ihrem Vorwort. Doch entspricht die Auswahl den Anforderungen des Allgemeinmediziners in Praxis und Ausbildung, so dass man an keinem Punkt wirklich enttäuscht wird.

Neben der pragmatischen Praxisnähe („häufiges ist häufig, seltenes ist selten“) findet der Leser auch manch neuen Tipp, der über das Lehrbuchwissen hinausgeht. Nicht erwarten darf man allerdings Infografiken oder Fließdiagramme, was sich aber in der Regel für das Verständnis nicht negativ auswirkt. Ein umfassendes Stichwortverzeichnis hilft in den Fällen weiter, wo man nicht beim ersten Nachschlagen fündig wird. Fazit: Ein empfehlenswertes Buch vor allem für den Praktiker, der im Alltag nach Inspirationen für sein weiteres diagnostisches und damit therapeutisches Vorgehen sucht.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,
München*

Klinische Studien

Myokardinfarkt

Glucose-Insulin-Kalium-Infusion zeigt keinen Nutzen

Eine Glucose-Insulin-Kalium-Infusion zeigt bei Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt keine positive Wirkung. Dies ist das Ergebnis der GIPS-2-Studie, deren Endpunkte die enzymatisch bestimmte Infarktgröße und die 30-Tage-Sterblichkeit waren.

Trotz moderner Therapiestrategien ist der Herzinfarkt weiterhin ein Krankheitsbild mit ernster Prognose. Neben der Revaskularisation versucht man auch mit medikamentösen Therapien, die den Stoffwechsel der Myokardzellen verbessern sollen, die Prognose des Infarkt-Patienten zu verbessern.

Vor einigen Jahren wurde die GIPS-1-Studie (Glucose-insulin-potassium study) durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie erhielten die Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt eine Glucose-Insulin-Kalium-Infusion. Diese Thera-

pie zeigte beim Gesamtstudienkollektiv keine signifikante Wirkung, sondern nur bei Patienten ohne Herzinsuffizienz.

Ausgehend von den Ergebnissen dieser Studie wurden in die GIPS-2-Studie (Glucose-insulin-potassium study) nur Patienten mit einem frischen ST-Hebungsinfarkt aufgenommen, die keinen Hinweis für eine Herzinsuffizienz zeigten. Die Revaskularisation wurde entweder medikamentös mit Fibrinolytika oder interventionell durchgeführt. So erhielten 731 Infarkt-Patienten randomisiert entweder Plazebo oder ei-

ne Infusion mit 20% Glucose und 80 mmol Kalium/l, und zwar mit einer Infusionsrate von 2 ml/kg KG pro Stunde insgesamt über 12 Stunden. Die Insulin-Dosierung wurde bedarfsadaptiert festgelegt. Der primäre Endpunkt der Studie war die 30-Tage-Sterblichkeit, der sekundäre Endpunkt die enzymatisch bestimmte Infarktgröße.

Während in der mit der Infusion behandelten Patientengruppe 2,9% innerhalb von 30 Tagen verstarben, waren es in der Kontrollgruppe 1,8%. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant ($p=0,26$). Auch in der enzymatisch bestimmten Infarktgröße ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Quelle

Timmer J. Glucose-insulin-potassium study, Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Orlando, 8. März 2005.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Automatischer implantierbarer Defibrillator

Amiodaron plus Betablocker zur Reduktion von Elektroschocks

Ziel der medikamentösen Begleittherapie bei Patienten mit einem AICD (automatischen implantierbaren Defibrillator) ist, die Notwendigkeit für Elektroschocks zu minimieren. In einer vergleichenden Studie war die Kombination Amiodaron plus Betablocker am effektivsten.

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für akuten Herztod ist die Implantation eines automatischen implantierbaren Defibrillators (AICD) eine segensreiche Therapie, die das Leben dieser Patienten signifikant verlängert. Die Lebensqualität der Betroffenen wird wesentlich durch die Häufigkeit der nötigen Elektroschocks beeinflusst. Deshalb ist es

sinnvoll, durch eine entsprechende antiarrhythmische Begleittherapie die Notwendigkeit dafür zu minimieren.

Im Rahmen der OPTIC-Studie (Optimal pharmacological therapy in implantable cardioverter defibrillator patients) wurden bei 412 Patienten mit einem AICD drei Behandlungsstrategien randomisiert miteinander verglichen:

- Alleinige Gabe eines Betablockers
- Alleinige Gabe von Sotalol (z. B. Sotalol[®])
- Kombination Amiodaron (z. B. Cordarex[®]) plus Betablocker

Dabei wurden folgende Zieldosierungen angestrebt: Metoprolol (z. B. Beloc-Zok[®]) 100 mg täglich, Bisoprolol (z. B. Fondril[®]) 10 mg täglich, Carvedilol (z. B. Dilatrend[®]) 50 mg täglich, Sotalol 240 mg täglich verteilt auf zwei oder drei Dosen, Amiodaron nach entsprechender Aufsättigung 200 mg täglich.

Die Studiendauer betrug 12 Monate. Während dieser Zeit wurde in der Betablocker-Gruppe bei 38,5% der Patienten, in der Sotalol-Gruppe bei 24,3% der Patienten und in der kombiniert behandelten Patienten-Gruppe bei 10,3%

Tab. 1. Häufigkeit notwendiger und unnötiger Elektroschocks in der OPTIC-Studie

	Betablocker (n = 138)	Amiodaron plus Betablocker (n = 140)	Sotalol (n = 134)
Notwendige Elektroschocks	22,0%	6,7% (p=0,0035)	15,1% (p=0,18)
Unnötige Elektroschocks	15,4%	3,3% (p=0,0055)	9,4% (p=0,20)

der Patienten ein Elektroschock ausgelöst. Die Rate notwendiger Elektroschocks konnte durch die Kombination Amiodaron/Betablocker um relativ 74% im Vergleich zur alleinigen Betablocker-

Gabe gesenkt werden, durch Sotalol um relativ 41% (Tab. 1).

Sotalol wurde schlechter vertragen als die Kombination, das heißt, es traten häufiger unangenehme Nebenwirkun-

gen auf (unter anderem Schilddrüsenüber- und unterfunktion sowie pulmonale Symptome).

Quelle

Connolly SJ. OPTIC-Studie: Optimal pharmacological therapy in implantable cardioverter defibrillator patients, Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Orlando, 7. März 2005.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Reaktive Arthritiden

Antibiotika-Therapie ohne Einfluss auf klinischen Verlauf

Patienten mit reaktiven Arthritiden profitieren nicht von einer Therapie mit 1 g Azithromycin wöchentlich über einen Zeitraum von zwölf Monaten.

Die reaktive (postinfektiöse) Arthritis ist charakterisiert durch ein über mehrere Wochen andauerndes entzündliches Geschehen an einem oder mehreren Gelenken, das typischerweise nach einer Infektion des Urogenital- oder des Gastrointestinaltrakts beispielsweise mit Chlamydia trachomatis und Ureaplasma urealyticum oder Salmonellen-, Yersinien-, Shigellen- und Campylobacter-Spezies auftritt. Reaktive Arthritiden sind häufig mit dem Merkmal HLA-B27 assoziiert. Viele Patienten mit einer reaktiven Arthritis berichten über eine manifeste vorangegangene Infektion, es können jedoch auch asymptomatische Infekte als Entzündungsauslöser wirken.

Berdem findet man häufig DNS- und RNS-Sequenzen von Chlamydia trachomatis oder entsprechende Antigene in den betroffenen Gelenken; kultivierbare Bakterien lassen sich allerdings nicht von den Gelenkhäuten isolieren.

Die Pathogenese der Gelenkentzündung bei einer reaktiven Arthritis könnte auf einer persistierenden Infektion oder auf einer Antigen-Persistenz basieren, bei der die dauernde Antigen-Stimulation zu einer Entzündungsreaktion mit den entsprechenden klinischen Symptomen führt. Demzufolge könnte eine Antibiotika-Therapie sinnvoll sein.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Azithromycin (z. B. Zithromax®) bei 186 Patienten mit diesem Krankheitsbild (Erkrankungsdauer <2 Monate) untersucht.

Das Azalidantibiotikum Azithromycin penetriert durch Zellmembranen, wird im lysosomalen Kompartiment angereichert und findet sich in erhöhter Konzentration beispielsweise in Phagozyten und Fibroblasten. Sein Wirkungsspektrum umfasst alle mit der aktivierten Arthritis assoziierten Erreger wie

Chlamydia trachomatis, Ureaplasmen, Salmonellen, Shigellen, Yersinien und Campylobacter.

Um eine mögliche Chlamydien-Infektion zu therapieren, erhielten alle Patienten zu Studienbeginn einmal 1 g Azithromycin. Daraufhin wurden die Patienten randomisiert zwei Behandlungsgruppen zugeteilt und nahmen einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 12 Wochen entweder 1 g Azithromycin oder Placebo ein. Schmerzstillende Bedarfsmedikamente wie Piroxicam (z. B. Brexidol®) oder Paracetamol (z. B. benuron®) waren erlaubt. Klinische Überprüfungen fanden in vierwöchigen Intervallen über sechs Monate statt.

Die Daten von 152 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren konnten ausgewertet werden.

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der definierten Studienendpunkte (z. B. geschwollene oder schmerzende Gelenke), der globalen Einschätzung durch Arzt und Patient sowie des Entzündungsparameters C-reaktives Protein. Auch ergab sich kein Unterschied bei den Zeitpunkten des Symptomrückgangs oder des Verschwindens der Symptome.

Obwohl in einigen kleineren Studien ein therapeutischer Effekt einer Antibiotika-Therapie (meist Ciprofloxacin [z. B. Ciprobay®]) in der Behandlung oder auch der Prophylaxe der reaktiven Arthritis gezeigt werden konnte, reiht sich die vorliegende Studie in die Mehrzahl der erfolglos durchgeführten Studien mit

Buchtipps

Rheumatologie. Ein Basisbuch. Von Elmar Keck (Hrsg.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002. 372 Seiten. € 118,-

Für die Manifestation reaktiver Arthritiden infolge einer Infektion spricht, dass sich in der Synovia befallener Gelenke T-Zellen isolieren lassen, die durch bakterielle Antigene stimulierbar sind. Au-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Antibiotika bei diesem Indikationsgebiet ein.

Dies könnte zum einen dahin gehend interpretiert werden, dass die persistierende Infektion pathologisch irrelevant oder der DNS-Nachweis in den Gelenken ein Zufallsbefund ist. Zum anderen könnten die Bakterien zwar eine entscheidende pathogenetische Rolle spielen, sich

aber im Stadium der reaktiven Entzündung nur sehr langsam teilen und sich damit der Antibiotika-Wirkung entziehen. Insgesamt unterstützen die vorliegenden Ergebnisse aber nicht die weitverbreitete Therapie mit Antibiotika bei einer reaktiven (postinfektiösen) Arthritis. Erfolgversprechender erscheinen hier eine Therapie mit Sulfasalazin (z. B.

Azulfidine[®]) oder möglicherweise Methotrexat (z. B. Lantarel[®]).

Quelle

Kvien TK, et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. Ann Rheum Dis 2004;63:1113-9.

*Dr. Barbara Kreutzkamp,
München*

ASCOT-BPLA-Studie

Amlodipin plus Perindopril besser als Atenolol plus Diuretikum

Im Rahmen der ASCOT-BPLA-Studie (Blood pressure-lowering arm of the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial) wurde der Calciumantagonist Amlodipin ± Perindopril mit dem Betablocker Atenolol ± Thiazid-Diuretikum (Bendroflumethiazid) verglichen. Dabei verhinderte die Kombination Calciumantagonist/ACE-Hemmer kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse signifikant häufiger.

Moderne Blutdruckbehandlung ist mehr als numerische Blutdrucksenkung – ein modernes antihypertensives Therapieprinzip sollte Endorganschäden verhindern.

Im Rahmen der ASCOT-BPLA-Studie wurden zwei antihypertensive Therapiestrategien miteinander verglichen, nämlich der Calciumantagonist Amlodipin (z.B. Norvasc[®]) und der Betablocker Atenolol (z.B. Tenormin[®]). Patienten, die primär mit dem Calciumantagonisten behandelt wurden, erhielten bei Bedarf zusätzlich den ACE-Hemmer Perindopril (Coversum[®]), Patienten mit dem Betablocker dagegen das Thiazid-Diuretikum Bendroflumethiazid (z.B. in Sotaziden[®] N). In 650 Zentren waren seit 1997 19 527 Patienten mit Bluthochdruck und mindestens drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren in die Studie aufgenommen worden.

Die Studie wurde im November 2004 nach einem 5 1/2-jährigen Verlauf aus ethischen Gründen beendet, denn in der Amlodipin/Perindopril-Gruppe fand sich ein um relativ 14 % geringeres Sterberisiko (p=0,005). Die mediane Beobachtungszeit betrug 5,4 Jahre. Der Blutdruck konnte durch beide Therapie-regime gut kontrolliert werden.

Durch den vorgezogenen Studienabbruch war die absolute Zahl primärer Endpunktereignisse (nichttödliche Herzinfarkte und durch koronare Herzkrankheit bedingte Todesfälle) zu gering, um eine statistische Signifikanz zeigen zu können. Das Risiko für diesen kombinierten Endpunkt war in der Amlodipin-Gruppe um relativ 10 % geringer (p=0,12).

Allerdings waren einige sekundäre Endpunkte wie Schlaganfälle (tödliche und nichttödliche) signifikant seltener in der

Gruppe, die mit Amlodipin und Perindopril behandelt wurde (relative Risikoreduktion 23 %). Seltener waren auch kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt (26 %) und die kardiovaskuläre Sterblichkeit (24 %).

Bei den Patienten, die mit Betablocker und Diuretikum behandelt wurden, war zudem eine Zunahme neuer Diabetesfälle aufgefallen (32 %).

Die vollständigen Ergebnisse von ASCOT-BPLA sollen auf dem Europäischen Kardiologen-Kongress in Stockholm im September 2005 vorgestellt werden. Dann dürften auch mehr Erkenntnisse dazu vorliegen, ob die schlechteren Ergebnisse im Betablocker-Arm auf eher ungünstige Wirkungen dieser Therapie zurückzuführen sind und/oder ob Wechselwirkungen mit CSE-Hemmern eine Rolle gespielt haben.

Quelle

Sever P. ASCOT-BPLA-Studie: Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial. Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC), Orlando, 8. März 2005.

*Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg*

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.arzneimitteltherapie.de>

Aus Forschung & Entwicklung

HIV-Therapie

Neue Therapiestrategie: Blockade des CCR5-Rezeptors

Um CD4-Zellen zu infizieren, benötigt das HI-Virus neben dem CD4-Rezeptor die beiden Chemokin-Rezeptoren CCR5 und CXCR4 als Korezeptoren. Dabei herrschen Viren vor, die den CCR5-Rezeptor bevorzugen. Ein oraler CCR5-Antagonist (GW873140) blockiert diesen Rezeptor und verhindert so das Verschmelzen des Virus mit der Wirtszelle.

Nucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer und Proteasehemmer blockieren virale Enzyme im Inneren der CD4-Zelle. Fusions-Inhibitoren verändern außerhalb der CD4-Zelle ein virales Protein und verhindern die Fusion des Virus mit der Wirtszelle.

Mit den CCR5-Antagonisten ist nun das erste Mal nicht ein *virales*, sondern ein *humanes* Protein die Zielstruktur. Die Chemokin-Rezeptoren CCR5 und CXCR4 sind transmembranale Proteine der CD4-Zelle. Nachdem extrazellulär spezifische Liganden gebunden haben, leiten sie Signale ins Zellinnere weiter und lösen eine Immunantwort aus. Das HI-Virus bindet ebenfalls an diese Rezeptoren. Im ersten Schritt dockt das virale Hüllprotein gp120 am CD4-Rezeptor an. CCR5 und CXCR4 ändern daraufhin ihre Konformation. Nachfolgend kann gp120 am CCR5- oder

CXCR4-Rezeptor binden. Daraufhin ändert das virale Protein pg41 seine Gestalt und anschließend verschmelzen virale Hüllmembran und CD4-Zellmembran: Virale RNS und virale Enzyme gelangen ins Zellinnere und die Vermehrung des Virus beginnt.

Es gibt verschiedene HI-Viren, die verschiedene Korezeptoren benutzen: Die „R5-Viren“ bevorzugen den CCR5-Rezeptor und die „X4-Viren“ den CXCR4-Rezeptor. Je besser der Immunstatus und je niedriger die Viruskonzentration bei unbehandelter Infektion, umso mehr R5-Viren liegen vor (Abb. 1). Zu Beginn der Infektion können keine X4-Viren nachgewiesen werden, was eventuell auch an der mangelnden Sensitivität heutiger Testmethoden liegt. Verschlechtert sich der Immunzustand, nimmt der Anteil der X4-Viren zu. Bei einer CD4-Zellzahl unter 25 Zellen/mm³

liegen häufig je zur Hälfte beide Varianten vor. Allerdings haben etwa 60% der HIV-Infizierten auch mit weniger als 50 CD4-Zellen/mm³ ausschließlich R5-Viren. Die Viren können sich jedoch nicht ineinander umwandeln, sondern wahrscheinlich werden bei nachlassendem Immunstatus X4-Viren aus Reservoiren wie den Lymphknoten rekrutiert. X4-Viren scheinen für ein rascheres Voranschreiten der HIV-Infektion verantwortlich zu sein, reagieren aber auch empfindlicher auf antiretrovirale Medikamente.

Es gibt Menschen, die durch einen Defekt im Rezeptor-Gen keine oder weniger CCR5-Rezeptoren haben – ein Vorteil bei HIV-Infektion. Homozygote Individuen besitzen gar keine CCR5-Rezeptoren und können, wenn überhaupt, nur mit X4-Viren infiziert werden. Die physiologische Funktion dieses Rezeptors übernehmen andere Rezeptoren. Heterozygote Individuen haben weniger CCR5-Rezeptoren und gehören häufig zu den Langzeitüberlebenden mit HIV-Infektion.

Die Substanz GW873140 blockiert spezifisch den CCR5-Rezeptor. Sie verändert die räumliche Struktur des Rezeptors so, dass das virale Protein pg41 nicht mehr binden kann und damit das Virus auch nicht RNS und Proteine in die CD4-Zelle einschleusen kann.

Erste Ergebnisse einer Phase-II-Studie liegen bereits vor. 40 vorbehandelte und nichtvorbehandelte HIV-Patienten erhielten randomisiert und doppelblind einmal täglich 200 oder 400 mg GW873140 oder zweimal täglich 200 oder 600 mg GW873140 oder Placebo. Die Viruskonzentration im Blut lag zu Beginn der Studie bei 4,24 bis 4,66 log₁₀ RNS-Kopien/ml. Nach zehn Tagen Monotherapie sank die Viruskonzentration um bis zu 1,66 log₁₀. Die zweimal tägliche Gabe von GW873140 war wirksamer: 200 mg verringerte bei 75% der Patienten die Viruskonzentration um

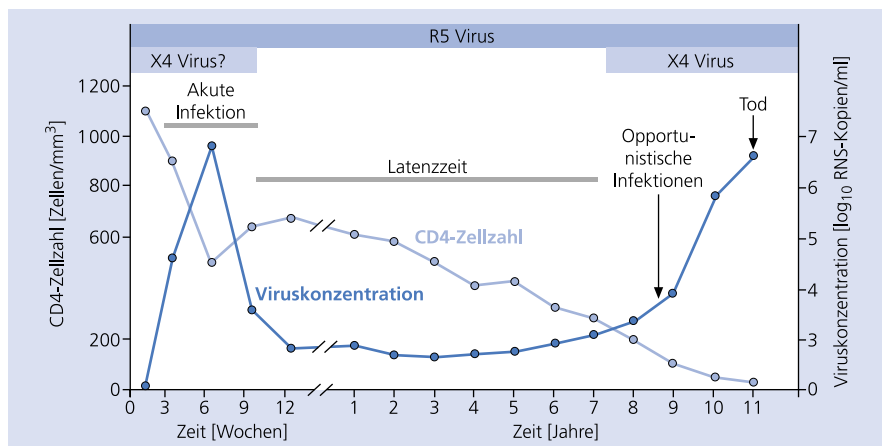


Abb. 1. Vorkommen von R5- und X4-Viren im Verlauf einer HIV-Infektion

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

mehr als eine Log-Stufe, das heißt um 90 %, und 600 mg bei 100 % der Patienten. Außer leichten vorübergehenden gastrointestinalen Beschwerden in den ersten drei Tagen der Therapie, traten keine Nebenwirkungen auf.

Mittlerweile läuft die Rekrutierung für zwei weitere Phase-II-Studien, an denen insgesamt 300 bisher nicht behandelte Patienten teilnehmen sollen. Verschie-

dene Dosierungen von GW873140 werden in Kombination mit dem Proteasehemmer Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) und dem nichtnucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer Efavirenz (Sustiva®) kombiniert, als Kontrollgruppen dienen die beiden Standardtherapien Lopinavir/Ritonavir oder Efavirenz jeweils kombiniert mit den beiden nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hem-

mern Lamivudin/Zidovudin (3TC/AZT, Combivir®).

Quelle

Dr. Graeme Moyle, London, UK, Dr. Sean Philpott, New York, USA, Medical Writers Workshop „The basic Science of CCR5 Antagonist“, London, 16. Februar 2005, veranstaltet von Glaxo-SmithKline.

Andrea Warpakowski,
Itzstedt

Therapiehinweise

HIV-Therapie

Fixkombination vereinfacht die Therapie

Die Standardtherapie für die Behandlung der HIV-Infektion ist eine Kombinationstherapie mit drei oder mehr antiretroviralen Substanzen. Durch die neue Fixkombination aus Tenofoviridisoproxil (Viread®) und Emtricitabin (Emtriva™) kann die Therapie vereinfacht und die Compliance verbessert werden. Vergleichsstudien mit anderen Kombinationen wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Gilead präsentiert.

Bei der HIV-Infektion ist eine Kombinationsbehandlung Standard. Das initiale Therapieregime besteht meist aus zwei nucleosidischen und nucleotidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NRTI) und einem Proteasehemmer oder einem nichtnucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmer (NNRT). Dabei gelten die beiden NRTIs als Basis der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). Zu dieser Substanzgruppe gehören auch Tenofovir und Emtricitabin.

In einer noch laufenden Studie (GS-934) zeigte sich, dass die Kombination Tenofovir/Emtricitabin der fixen Kombination Lamivudin/Zidovudin (Combivir®) signifikant überlegen ist. Im Rahmen dieser offenen multizentrischen Phase-III-Studie werden Wirkung und Sicherheit von 300 mg Tenofovir und 200 mg Emtricitabin pro Tag mit

150 mg Zidovudin und 300 mg Lamivudin zweimal täglich und zwar jeweils in Kombination mit 600 mg Efavirenz einmal täglich verglichen. Die Studiendauer wurde auf 96 Wochen verlängert. Die vorläufige Auswertung der 48-Wochen-Daten zeigt, dass im Tenofovir/Emtricitabin-Arm signifikant mehr Patienten eine Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze von 400 HIV-RNS Kopien/ml Blut erreichten als in der Lamivudin/Zidovudin-Gruppe (84 versus 73 %). Auch wurde die Studie im Combivir®-Arm häufiger wegen Nebenwirkungen (Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit) abgebrochen.

In einer 3-Jahres-Studie (Phase-III-Studie GS-903) wurde die Kombination Tenofovir/Zidovudin/Efavirenz mit Stavudin (Stavudin)/Zidovudin/Efavirenz verglichen. Auch hier erreichten in der Patienten-Gruppe mit Tenofovir mehr

Patienten eine Viruskonzentration unter der Nachweisgrenze von 50 RNS Kopien/ml als in der Stavudin-Gruppe (73 % vs. 69 %). Das Langzeitverträglichkeitsprofil von Tenofovir war günstiger als von Stavudin, vor allem bei Fettverteilungsstörungen. Während in der Tenofovir-Gruppe nur bei 3 % der Patienten eine Lipodystrophie diagnostiziert wurde, war dies in der Stavudin-Gruppe bei 19 % der Patienten der Fall. Nun wurde eine Fixkombination aus Tenofovir und Emtricitabin (Truvada™) von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen, und zwar für die Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Substanzen. Truvada™ enthält Emtricitabin in einer Dosierung von 200 mg/Tablette und Tenofovir in einer Dosierung von 300 mg/Tablette. Das Kombinationspräparat muss nur einmal täglich eingenommen werden. Dies dürfte zu einer besseren Compliance der Patienten beitragen und damit den Therapieerfolg steigern.

Quelle

Prof. Schlomo Staszewski, Frankfurt, Dr. med. Knud Schewe, Hamburg, Pressekonferenz: „Neue Fixkombination für die HIV-Therapie: Truvada™ – einfach überzeugend, überzeugend einfach“, Berlin, 18. März 2005, veranstaltet von der Firma GILEAD.

Dr. med. Peter Stiefelhagen,
Hachenburg

Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

Optimierung der Therapie mit Docetaxel?

Verschiedene Veränderungen der Therapie von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom mit Docetaxel (Taxotere®) könnten diese Therapie verträglicher und wirksamer machen. Gute Ergebnisse und Trends zeichnen sich so beispielsweise bei einer intermittierenden Gabe des Wirkstoffs oder einer Kombination mit Vitamin D₃ ab. Aktuelle Daten von der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO 2005) präsentierte die Firma sanofi aventis bei einem Pressegespräch.

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor bei Männern in Deutschland. Zur medikamentösen Therapie stehen die Hormonbehandlung (Androgendepletion) und vor allem bei Nichtansprechen auf eine Hormonbehandlung die Chemotherapie zur Verfügung. Seit Oktober 2004 ist Docetaxel (Taxotere®) zur Behandlung des androgenunabhängigen/hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms in Kombination mit Prednison zugelassen.

In einer randomisierten Phase-III-Studie (TAX 327) mit 1006 Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie mit Docetaxel (75 mg/m² Körperoberfläche jede dritte Woche, zehn Zyklen) und Prednison (z. B. Decortin®, 5 mg oral täglich) der Therapie mit Mitoxantron (z. B. Novantron®, 12 mg/m² KO jede dritte Woche, zehn Zyklen), ebenfalls plus Prednison, deutlich überlegen ist. Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten – primärer Studienendpunkt – war bei der Therapie mit Docetaxel gegenüber der Therapie mit Mitoxantron signifikant verlängert (18,9 versus 16,5 Monate, p=0,0094, mediane Nachbeobachtungszeit von 20,8 und 20,7 Monaten). Nebenwirkungen traten allerdings häufiger mit Docetaxel auf. Die wöchentliche Applikation von Docetaxel (30 mg/m² KO in den ersten fünf Wochen, eine Woche Pause, fünf Zyklen) zeigte keine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit der Patienten.

In einer *Metaanalyse* wurden nun drei Phase-III-Studien ausgewertet, um den

Effekt der Kombinationstherapie mit Docetaxel plus Prednison im Vergleich zu einer Kombination von Mitoxantron und Prednison auf das Gesamtüberleben von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom zu verschiedenen Zeitpunkten (zwischen ein und drei Jahren) zu ermitteln. Auch in dieser Analyse wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Docetaxel und Mitoxantron im Gesamtüberleben der Patienten festgestellt: die Kombinationstherapie mit Docetaxel jede dritte Woche ist der Kombinationstherapie mit Mitoxantron deutlich überlegen.

In neuen Studien zur Therapie mit Docetaxel wird derzeit untersucht, ob *Nebenwirkungen* dieser Therapie durch *veränderte Applikationsschemata* reduziert werden können. Es wird eine geringere Toxizität von Docetaxel bei wöchentlicher Applikation vermutet. In einer Phase-II-Studie erhielten 75 Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom drei Zyklen bestehend aus der wöchentlichen Infusion von Docetaxel in einer Dosierung von 30 mg/m² KO (drei Wochen, eine Woche Pause) und Estramustin (z. B. Estracyt®, dreimal täglich 140 mg an den Tagen 1–3, 8–10, 15–17, eine Woche Pause). Es folgte eine Therapiepause, in der die Patienten monatlich kontrolliert wurden: Bei einer Verdopplung des PSA-Werts oder anderen Hinweisen auf eine Progression der Erkrankung wurde die Therapie wiederholt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 9,1 Monate. Diese intermittierende Therapie mit Docetaxel scheint bei guter Wirksamkeit vergleichsweise

gut verträglich zu sein. Die bislang ermittelte Gesamtüberlebenszeit der Patienten liegt bei 18,5 Monaten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen (Grad 3/4) zählten Leukozytopenie (6,7%) und Nagelveränderungen (5,3%). In einer Phase-III-Studie soll dieser Therapieansatz jetzt aufgenommen werden, allerdings ohne Estramustin, da kein zusätzlicher Nutzen zu erwarten ist.

Ein weiterer Ansatz zu einer Verbesserung der Therapieergebnisse und Verträglichkeit bei einer Therapie mit Docetaxel ist die *Kombination* des Taxans mit *Vitamin D₃*. In diesem Zusammenhang gewünschte Wirkungen von Vitamin D₃ sind – unabhängig von der Bedeutung für den Calcium-Stoffwechsel – eine antiproliferative und eine proapoptische Wirkung sowie eine sensitivierende Wirkung für die Therapie mit Zytostatika. In einer Phase-III-Studie erhielten 250 Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom zusätzlich zu Docetaxel (wöchentlich 36 mg/m² KO, drei Wochen plus eine Woche Pause) und Dexamethason (z. B. Fortecortin®) randomisiert entweder ein synthetisches Vitamin-D₃-Analogon (45 µg) oder Placebo. Primärer Studienendpunkt war das Ansprechen der Patienten auf die Therapie, gemessen an der Reduktion des PSA-Werts um mehr als 50%. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Monaten zeichneten sich bislang verschiedene Trends zu Gunsten der Kombination mit Vitamin D₃ ab: Ansprechraten scheinen bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit unter der Kombinationstherapie höher zu liegen und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten ist denkbar. Auch diese Ergebnisse müssen nun in Studien mit einer größeren Anzahl Patienten überprüft werden.

Quelle

Prof. Dr. med. Peter Albers (Kassel). Presse-
Roundtable „Hormonrefraktäres Prostatakarzinom“ mit Daten vom Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology 2005, 24. Mai 2005, veranstaltet von sanofi aventis, Frankfurt/M.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Seuchen- und Gefahrenabwehr

Europäisches Zentrum für die Prävention und Bekämpfung von Seuchen

In Stockholm hat das Europäische Zentrum für die Prävention und Bekämpfung von Seuchen („European Centre for Disease Prevention and Control“, ECDC) offiziell seine Arbeit aufgenommen. Es soll die Überwachung und Kontrolle übertragbarer Krankheiten europaweit strukturieren und überwachen.

Bereits seit 1998 wurde in der Europäischen Gemeinschaft versucht, die Zusammenarbeit nationaler Institutionen und Strukturen zur Überwachung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten zu optimieren. In diesem Zusammenhang wurde auf der Basis bereits bestehender nationaler Überwachungs-Systeme ein Netzwerk der Europäischen Gemeinschaft für die *epidemiologische Überwachung und Kontrolle* von Infektionskrankheiten etabliert. Ebenso wurden eine Liste der zu überwachenden Krankheiten erstellt, einheitliche Falldefinitionen festgelegt und ein Frühwarnsystem eingerichtet.

Diese Ansätze sollen nun durch das neue Europäische Zentrum für die Prävention und Bekämpfung von Seuchen („European Centre for Disease Prevention and Control“, ECDC) aufgegriffen, vereinheitlicht, vertieft und ausgebaut werden, um die *Bekämpfung übertrag-*

barer Erkrankungen international effektiver zu gestalten und zu verstärken. Die Hauptaufgaben dieser neuen europäischen Institution sind:

- Die epidemiologische Erfassung von Infektionskrankheiten (epidemiologische Surveillance), die Bildung von Labornetzwerken sowie die Unterstützung von Qualitätssicherungsmaßnahmen für mikrobiologische Laboratorien
- Die Identifizierung von neu auftretenden Gesundheitsrisiken und die Einstufung des von ihnen ausgehenden Bedrohungspotenzials
- Die Pflege und Weiterentwicklung von Frühwarnsystemen und die Reaktionsplanung
- Die Bündelung des in den Mitgliedsstaaten vorhandenen wissenschaftlichen Expertenwissens
- Die wissenschaftliche und technische Unterstützung bei Seuchenaus-

brüchen (auch in Drittländern oder in Zusammenarbeit mit der WHO) sowie die Ausbildung von Experten der epidemiologischen Überwachung

- Die Bereitstellung verlässlicher, leicht zugänglicher und objektiver Information für unterschiedliche Zielgruppen in den einzelnen Mitgliedsländern

Diese Aufgaben sollen von Stockholm aus, dem Sitz des neuen Zentrums, in Zusammenarbeit mit Experten der einzelnen Mitgliedsländer koordiniert und umgesetzt werden.

Das Europäische Zentrum für die Prävention und Bekämpfung von Seuchen setzt sich aus vier Abteilungen zusammen, die von der Direktorin – Frau Dr. Zsuzsanna Jakab – geleitet werden:

- „Unit for Surveillance and Communication“
- „Unit for Scientific Advice“
- „Unit for Preparedness and Response“ sowie
- „Unit for Management and Administration“

Weitere Informationen finden sich im Internet unter: www.ecdc.eu.int.

Quelle

Robert Koch Institut, Epidemiologisches Bulletin 2004 (23), 2005 (2, 22).

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Psoriasis

Viel versprechende Therapie mit Etanercept?

Die Therapie mit Etanercept (Enbrel®) führte bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zu einer im Vergleich zu Placebo signifikanten Verbesserung von Ausbreitung und Schwere der Erkrankung. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Patienten, die mit den bisher zur Verfügung stehenden Substanzen nicht zufrieden stellend therapiert werden konnten, kann so eine neue viel versprechende Behandlungsoption angeboten werden.

In Deutschland leiden bis zu 2 Mio. Menschen an Psoriasis. Die *Plaque-Psoriasis* ist die häufigste Form der Psoriasis vulgaris: Die chronisch entzündliche Hauterkrankung ist durch meist nur unvollständig abheilende Hautveränderungen (Plaques) gekennzeichnet, teilweise kommt es zu großflächigem Be-

fall von Extremitäten und Rumpf. Bis zu 40% der Psoriasis-Patienten können im weiteren Verlauf eine Psoriasis-Arthritis entwickeln. Verschiedene *weitere Krankheitsbilder* können mit der Psoriasis *assoziiert* sein (z. B. Depressionen, metabolisches Syndrom oder gesteigerter kardiovaskulärer Sterblichkeit).

Die Pathogenese ist multifaktoriell. Bei *genetischer Prädisposition* wird vermutlich durch *Umwelttoxinen* – unter anderem die Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker, ACE-Hemmer oder Lithium-Salze) oder Infektionen – eine initiale *T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktion* hervorgerufen. Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine – insbesondere von *Tumornekrosefaktor alpha* (TNF- α) – verstärkt den Entzündungsprozess und es kommt zu gesteigerter Proliferation und beeinträchtigter Differenzierung der Keratinozyten.

Therapie der Psoriasis

Für die Therapie der Psoriasis stehen topische und systemische Behandlungsmöglichkeiten sowie die Photothera-

pie zur Verfügung. Allerdings wird die Erkrankung auch mit den wichtigsten systemisch eingesetzten Substanzklassen (Immunsuppressiva, aromatische Retinoide und Fumarsäure-Ester) nicht geheilt: Der Therapie-Erfolg ist oft nur unzureichend, so dass insbesondere die Toxizität der eingesetzten Substanzen den Nutzen der Therapie in Frage stellt.

Immunbiologika

Neue Ansätze zur Therapie der Psoriasis bieten die Immunbiologika („biologic agents“ oder „biologicals“).

Aus dieser Gruppe scheint der Einsatz des *TNF- α -Antagonisten* Etanercept (Enbrel®) entsprechend dem Wirkungsmechanismus viel versprechend. Etanercept ist ein rekombinant hergestelltes, dimeres Fusionsprotein aus der Fc-Komponente von humanem IgG1 und dem extrazellulären, Liganden-bindenden Teil des p75-TNF- α -Rezeptors. Etanercept bindet TNF- α spezifisch und verhindert so die Bindung des Zytokins an seine Rezeptoren und somit TNF- α -vermittelte Effekte.

Anderer TNF- α -Antagonisten, wie Infliximab (Remicade®, u. a. bereits für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen), werden für den therapeutischen Einsatz bei Psoriasis untersucht.

Seit Oktober 2004 ist Etanercept auch für die Behandlung der *mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis* bei Patienten zugelassen, die auf andere systemische Therapien mit Methotrexat, Ciclosporin und die PUVA-Therapie bei adäquater Dosierung und ausreichend langem Behandlungszeitraum nicht ansprechen.

In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 652 Patienten wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Etanercept in der Behandlung der Plaque-Psoriasis untersucht. Die an mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis erkrankten Patienten (mindestens 10 % der Körperoberfläche betroffen) wurden randomisiert folgenden Behandlungs-Gruppen zugewiesen:

- Etanercept-Gruppen: Die Patienten erhielten entweder 25 mg/Woche (Niedrigdosis-Gruppe), 2 x 25 mg/

Woche (Mitteldosis-Gruppe) oder 2 x 50 mg/Woche (Hochdosis-Gruppe) zur subkutanen Injektion über den Zeitraum von 24 Wochen

- Plazebo-Gruppe: Nach 12 Wochen Plazebo erhielten die Patienten der Plazebo-Gruppe 2 x 25 mg Etanercept pro Woche zur subkutanen Injektion für weitere 12 Wochen

Jeweils nach 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie beurteilt.

Das *primäre Wirkungskriterium* war der Anteil der Patienten, die eine *Verbesserung des PASI um mindestens 75 %* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen erreichten (PASI: Psoriasis-Schweregrade nach dem „Psoriasis Area and Severity Index“). Weiterhin wurde eine Globalbeurteilung der Patienten durch Ärzte vorgenommen und es wurden zwei verschiedene Skalen verwendet, um die Beurteilung des Therapie-Erfolgs durch den Patienten zu erfassen (Dermatology Life Quality Index [DLQI] und „Patient’s Global Assessment of Psoriasis“).

Nach 12 Wochen war eine im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (4 %) signifikante Verbesserung von mindestens 75 % des PASI bei 14 %, 34 % und 49 % der Patienten in der Niedrigdosis-, Mitteldosis- und Hochdosis-Gruppe feststellbar (jeweils $p < 0,001$) (Abb. 1).

Der Anteil der Patienten, der entsprechend der Beurteilung durch Ärzte als fast frei oder frei von Psoriasis angesehen wurde, war nach 12 Wochen in den drei Etanercept-Gruppen jeweils signifikant größer als in der Plazebo-Gruppe (jeweils $p < 0,001$).

Diese Verbesserung des PASI setzte sich über die folgenden 12 Wochen der Behandlung fort: Nach insgesamt 24 Wochen zeigten 25, 44 und 59 % der Patienten jeweils der Niedrigdosis-, Mitteldosis- und Hochdosis-Gruppe eine PASI-Verbesserung um mindestens 75 % (keine Plazebo-Kontrolle für diesen Beobachtungszeitraum) (Abb. 1). 33 % der Patienten der Plazebo-Gruppe, die nach Ablauf der ersten 12 Wochen ebenfalls Etanercept in mittlerer Dosierung erhielten, zeigten nach 12 Wochen

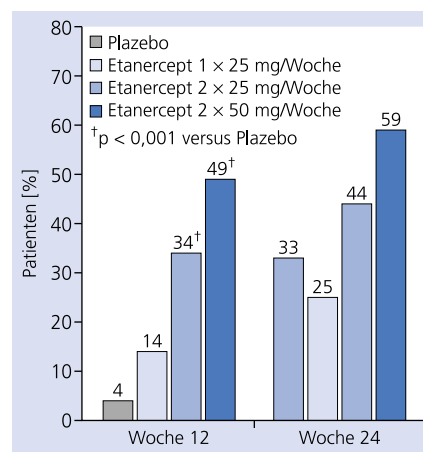


Abb. 1. Klinisches Ansprechen (Verbesserung des PASI um mindestens 75 %) nach 12 und 24 Wochen Behandlung mit Etanercept: Ergebnisse aus Plazebo- und Etanercept-Gruppen [nach Leonardi C. L., et al.]

Behandlung mit Etanercept eine Verbesserung des PASI um mindestens 75 %. Auch die Bewertung der Therapie durch die *Patienten* fiel positiv aus. Nach 12 Wochen (erstmalig aber bereits nach 2 Wochen) wurde beispielsweise eine im Vergleich zu Plazebo signifikante Verbesserung des DLQI in den drei Etanercept-Gruppen festgestellt (jeweils $p < 0,001$).

27 und 16 Patienten brachen die Behandlung mit Etanercept aufgrund von Nebenwirkungen oder fehlender Wirkung ab. Insgesamt traten in dieser Studie keine schweren Nebenwirkungen oder starken Änderungen der Laborwerte auf.

Beurteilung

Die Therapie mit dem TNF- α -Antagonisten Etanercept bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Plaque-Psoriasis erwies sich hier als *wirksame Behandlungsoption*. Für die Patienten dürfte besonders die frühe Reduktion und somit Abheilung der Hauterscheinungen von Bedeutung sein: Bereits nach 2 Wochen war bei der Therapie mit Etanercept im Vergleich zu Plazebo sowohl die mittlere prozentuale Verbesserung des PASI als auch die Bewertung durch die Patienten selber signifikant. Gleichzeitig wurden keine schweren Nebenwirkungen während der Therapie festgestellt.

Aus Beobachtungen der Therapie anderer Krankheitsbilder mit Etanercept, z. B. der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen (Zulassung seit 1998) oder der juvenilen rheumatoiden Arthritis bei Kindern (Zulassung seit 1999), sind aber teilweise schwere Nebenwirkungen und Probleme in Verbindung mit dieser Therapie bekannt.

Allerdings wird auf diese Gefahren bereits in der *Fachinformation* hingewiesen, so dass bei Berücksichtigung entsprechender *Vorsichtsmaßnahmen* für die Therapie mit Etanercept, bekannten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen vorgebeugt werden kann. Stichworte in diesem Zusammenhang wären beispielsweise: Ausschluss von Infektionen, insbesondere einer Tuberkulose bei Patienten vor Behandlungs-Beginn, Beachten des erhöhten Infektionsrisikos der Patienten unter der Therapie mit Etanercept, Vorsicht bei dekompensierter Herzinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen und Blutdyskrasie. Langzeiterfahrungen zur Anwendung von Etanercept bei Psoriasis-Patienten liegen nicht vor. Die Behandlung anderer chronisch entzündlicher Erkrankun-

gen mit Immunbiologika – beispielsweise der rheumatoiden Arthritis – hat sich aber bereits bewährt.

Angesichts des *schnellen Wirkungseintritts* und der schnell einsetzenden *Symptomverbesserung* bei Patienten mit Psoriasis unter der Therapie mit Etanercept scheint – bei Beachtung von Kontraindikationen und bei guter Therapiekontrolle – eine Anwendung dieser Substanzen viel versprechend. Weiterhin scheint eine Wiederbehandlung der Patienten nach einem Rückfall ohne Wirkungsverlust möglich.

Die aktuelle *Leitlinie* der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands Deutscher Dermatologen zur „Therapie der Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis mit Etanercept“ (www.leitlinien.net) stellt eine wichtige Entscheidungshilfe für den Einsatz von Etanercept zur Therapie von Patienten mit Psoriasis dar. Und dies nicht zuletzt auch im Zusammenhang mit den vergleichsweise hohen Kosten dieser Therapie: Krankheitskosten, Therapiekosten und der für den Patienten erzielbare Nutzen sind besonders sorgfältig abzuwägen.

Nur wenn die neuen Substanzen sinnvoll eingesetzt werden, werden auch Daten gewonnen, die der Beantwortung derzeit offener Fragen dienen und möglicherweise richtungsweisend für weitere Forschungsaktivitäten sind.

Quellen

- Prof. Dr. med. Kristian Reich, Göttingen, Prof. Dr. med. Wolf-Henning Boehncke, Frankfurt am Main, Prof. Dr. med. Matthias Augustin, Hamburg, Dr. med. Bernd Achten, München, Pressekonferenz „Therapie im Nebel? – Was kann Enbrel® in der innovativen Therapie der Psoriasis leisten?“, veranstaltet von der Wyeth Pharma GmbH, Münster, im Rahmen der 43. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Dresden, 22. April 2005.
- Leonardi CL, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014–22.
- Rott S, Mrowietz U. Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of autoantibodies. *BMJ* 2005;330:716–20.
- Lebwohl M, et al. A novel targeted t-cell modulator, efalizumab, for plaque-psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004–13.
- van der Kerkhof PCM, et al. Etanercept efficacy and safety in the re-treatment of psoriasis after relapse. Poster P03.7, Kongress der European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) in Florenz, November 2004.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Beilagenhinweis: Diese Ausgabe enthält Arzneimitteltherapie express Nr. 88. Wir bitten um Beachtung

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Dr. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
 Prof. Dr. Jürgen Schölmerich, Regensburg
 Prof. Dr. Clemens Unger, Freiburg

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (0711) 25 82-245
 Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (0711) 25 82-242, Fax (0711) 25 82-294

Anzeigenvertretung

Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 76 44.
 Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 23 46 88-0, Fax (05241) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 23 vom 1. 10. 2004

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“ jährlich € 46,80, sFr 74,90. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 31,20, sFr 49,90. Einzelheft 7 €,–, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser

Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
 Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
 Straße 722, 70329 Stuttgart